ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1981 N° 7

Effets de la corticothérapie sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques du chien et du chat

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement 1981
devant
L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

par Annick BONNET – MOURRIÉRAS
née le 3 octobre 1952 à Saint-Laurent-sur-Manoire – Dordogne

JURY

Président :	M. FEDOU	*Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*
Assesseurs	M. GUELFI	*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*
	M. MAGNOL	*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

Éditions Bergeret, - BORDEAUX

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1981 N° 7

Effets de la corticothérapie sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques du chien et du chat

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement
devant
L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

par Annick BONNET – MOURRIÉRAS
née le 3 octobre 1952 à Saint - Laurent - sur - Manoire – Dordogne

JURY

Président :	M. FEDOU	*Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*
Assesseurs	M. GUELFI	*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*
	M. MAGNOL	*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

Éditions Bergeret, - BORDEAUX

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE

Directeurs honoraires ..... MM. PONS
FLORIO

Professeurs honoraires ..... MM. BRIZARD
BERTHELON
SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Professeur sans chaire ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... MM. RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie Biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant ..... SAUTET

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Thératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie - Thérapeutique
et Pharmacodynamie

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... CABANIE
Maître Assistant Agrégé ..... MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... MM. LABIE
Maître de Conférences ..... EECKHOUTTE
Maître-Assistant ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... MM. DORCHIES
Maître de Conférences ..... FRANC
Maître-Assistant ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDÉS ET CARNIVORES

Professeur titulaire ..... MM. LESCURE
Maître de Conférences ..... GUELFI

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... MM. TOURNUT
Maître de Conférences ..... BEZILLE
Maître-Assistant ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... MM. CAZIEUX
Maître-Assistant Agrégé ..... GENEVOIS
Maître-Assistant ..... AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire	MM.	FERNEY
Professeur sans chaire		ROYAL
Maître-Assistant Agrégé		TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire	MM.	CHANTAL
Maître de Conférences		GANIERE
Maître-Assistant		PICAVET

Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire	MM.	LAUTIE
Maître-Assistant		PELLERIN

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire	MM.	QUEINNEC
Professeur sans chaire		DARRE
Maître-Assistant	Mme	QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée
Hygiène générale - Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions Animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire	MM.	FALLU
Professeur sans chaire		GRIESS

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924.

A MES PARENTS

A Mathilde

En témoignage de ma plus profonde tendresse.

A TOUTE MA FAMILLE

A Jean-Hubert

A MES AMIS

Toi ne nous oublie pas
Ne nous laisse pas devenir froids
Beaucoup plus loin toujours
et n'importe où
Donne-nous signe de vie
Beaucoup plus tard au coin d'un bois
Dans la forêt de la mémoire
Surgis soudain
Tends-nous la main

J. Prévert

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FEDOU

Professeur de l'Université Paul Sabatier
de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur GUELFI

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qui nous a proposé le sujet de ce travail et qui nous a aidée à le réaliser.
Qu'il trouve ici l'expression de notre plus vive gratitude.

Monsieur le Professeur MAGNOL

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

En remerciement de l'enseignement qu'il nous a dispensé et de l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur GUELFI

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qui nous a proposé le sujet de ce travail et qui nous a aidée à le réaliser.
Qu'il trouve ici l'expression de notre plus vive gratitude.

Monsieur le Professeur MAGNOL

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

En remerciement de l'enseignement qu'il nous a dispensé et de l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE SUR QUELQUES PARAMETRES BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES DU CHIEN ET DU CHAT

P L A N

Première Partie - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES GLUCOCORTICOIDES

A. Définition - Structure - Pharmacodynamie - Classification

B. Effets spécifiques des glucocorticoïdes sur les processus biologiques
   a) *Effets anti-inflammatoire - anti-allergique - immunologique*
   b) *Effets sur les métabolismes glucidique - lipidique - protéique*
   c) *Effets sur le métabolisme hydro-minéral*
   d) *Effets sur la régulation de la circulation*
   e) *Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*
   f) *Autres effets notamment sur les systèmes hématopoïetique, nerveux et digestif*

Deuxième Partie - ETUDE DES EFFETS DES GLUCOCORTICOIDES SUR LES EXAMENS DE LABORATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

A. Effets sur les paramètres biochimiques
   a) *Effets sur la glycémie*
   b) *Effets sur les constituants chimiques du sérum, permettant d'apprécier les métabolismes protéique, lipidique et le fonctionnement du foie*
   c) *Effets sur les électrolytes*

B. Effets sur les paramètres hématologiques
   a) *Etude personnelle*
      - *Matériel et méthode*
      - *Résultats*
      - *Interprétation des résultats*
      - *Commentaires*
   b) *Discussion*

Conclusion - CONSEQUENCES PRATIQUES

INTRODUCTION

Rappeler l'incidence de l'avènement de la corticothérapie en médecine humaine et vétérinaire n'a rien d'original, tant est grande, de nos jours, la vogue des corticoïdes.

Une médecine de qualité demandant pour un usage spécifique un produit approprié, la variété des corticoïdes mis à la disposition du praticien est actuellement très importante. Mais si l'ingéniosité de l'esprit humain s'est évertué à obtenir des composés de plus en plus actifs tout en essayant de minimiser les conséquences métaboliques, il n'en reste pas moins vrai que ceux-ci conservent des activités secondaires qu'il convient de bien connaître.

Nous nous proposons dans ce travail, d'étudier l'influence de la corticothérapie sur quelques paramètres hématologiques et biochimiques chez les Carnivores Domestiques.

Dans une première partie, nous résumerons l'aspect pharmacologique des glucocorticoïdes en énumérant les effets spécifiques de ces derniers sur les processus biologiques.

Notre deuxième partie portera sur les répercussions de la corticothérapie au niveau des examens de laboratoire, avec tout d'abord une étude sur les paramètres biochimiques, qui sera suivie d'une étude sur les paramètres hématologiques, cette dernière renfermant les données et résultats d'une expérimentation personnelle avec un produit largement utilisé par le praticien : l'Acetate de Methyl-Prednisolone (Dépo-Médrol ND).

En conclusion, nous essayerons de dégager les conséquences pratiques pour l'interprétation des données biochimiques et hématologiques, de l'utilisation de ce corticoïde retard à dose thérapeutique.

Première Partie

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES GLUCOCORTICOIDES

A. DEFINITION - STRUCTURE - PHARMACODYNAMIE - CLASSIFICATION

Les glucocorticoïdes ne représentent qu'un groupe de la sécrétion hormonale de la cortico-surrénale, à côté des minéralocorticoïdes et des androgènes.

La Cortisone, isolée en 1935, ne vit sa formule connue que bien des années plus tard, sa synthèse réalisée à partir de 1943, et sa première application thérapeutique en 1948 (17).

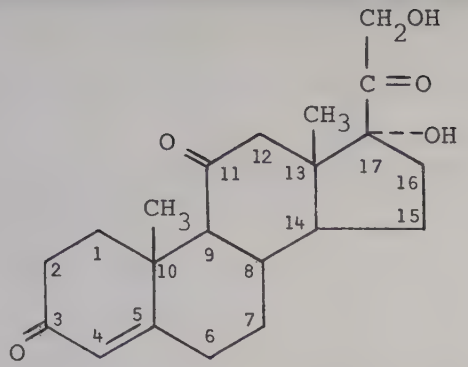
Le Cortisol ou 11 hydroxycortisone est l'hormone glucocorticoïde naturelle la plus importante. Après avoir été synthétisé, le Cortisol est immédiatement libéré dans le sang.

Son transport se fait sous forme libre ou fixée aux protéines (α globuline surtout et albumine). L'importance respective de ces deux formes est fonction de la production en corticoïdes, et de la présence des hormones sexuelles qui entrent en compétition avec elles pour occuper les sites transporteurs (34) (24).

La production de Cortisol suit un rythme nycthéméral. Elle est, en général, la plus élevée le matin et la plus basse le soir chez le chien et l'homme (2, 31). Le rythme circadien observé chez le chat semble être l'inverse de celui du chien (38).

L'action préférentielle des hormones glucocorticoïdes naturelles au niveau des tissus, peut s'expliquer par la présence ou non de récepteurs spécifiques dans ces derniers. L'action au niveau cellulaire se traduit par des modifications membranaires et enzymatiques (24).

Tous les glucocorticoïdes utilisés aujourd'hui, dérivent d'un noyau stéroïde à 17 atomes de carbone (schéma n° 1) auquel diverses substitutions confèrent des propriétés métaboliques ou pharmacologiques particulières, et permettent d'établir une classification des produits (17,40) (Tableaux I et II).



SCHEMA N° 1 : FORMULE DE LA CORTISONE

C_{11}	Double liaison entre C_1 et C2	CH_3 en C_6 ou C_{16}	Auteurs en C_6 ou C_{16}
Cortisone (C=O) 11	*Prednisone* (*Cortancyl ND*)	*Méthyl-Prednisone*	*Prednylène*
		Méthyl-Prednisolone (*Médrol ND*)	
		F en C6 *Paraméthasone*	
Hydrocortisone (C—OH) 11 H	*Prednisolone*	F en C9 *Dexaméthasone* (*Décadron-Dectancyl ND*)	*Triamcinolone* (*Kenacort ND*) (*Tedarol ND*)
		Bêta-méthasone (*Célestene, Diprolone ND*) (*Betnesol ND*)	
		Fluoro-métholone	

TABLEAU I : Classification des divers composés obtenus à partir de la cortisone et de l'hydrocortisone

	1	2	3	4	5	6	7
Cortisone	100	1	1	1	+++	++	+
Cortisol	100	1,25	1,25	1,25	+++	++	++
Prednisone	20	3-5	3-5	0	+++	++	+++
Prednisolone	20	3-5	3-5	0	+	+	+
Méthyl-Prednisolone	16	3-5	3-5	0	+	+	+
Triamcinolone	16	3-5	3-5	0	+	-	+
Dexaméthasone	2	25-30	25-30	0	++	+++	++
Betaméthasone	2	30-35	30-35	0	+	+	

1 = Equivalence des doses
2 = Action anti-inflammatoire
3 = Action gluco-corticoïde
4 = Action minéralo-corticoïde
5 = Stimulation psychique
6 = Stimulation de l'appétit et augmentation de poids
7 = Inhibition hypophysaire

Tableau II

ACTION COMPAREE DES DIFFERENTS CORTICOIDES
POUR UNE DOSE EQUIVALENTE CHEZ LE RAT
(40)

B. EFFETS SPECIFIQUES DES GLUCOCORTICOIDES SUR LES PROCESSUS BIOLOGIQUES

C'est à travers les syndromes d'hypercorticisme et d'insuffisance surrénalienne, que nous pouvons entrevoir les effets métaboliques des glucocorticoïdes. Nous nous proposons d'en faire ici une description schématique et concise (34, 36, 37, 38) (Tableau III), et d'analyser ensuite les effets spécifiques des glucocorticoïdes sur les processus biologiques.

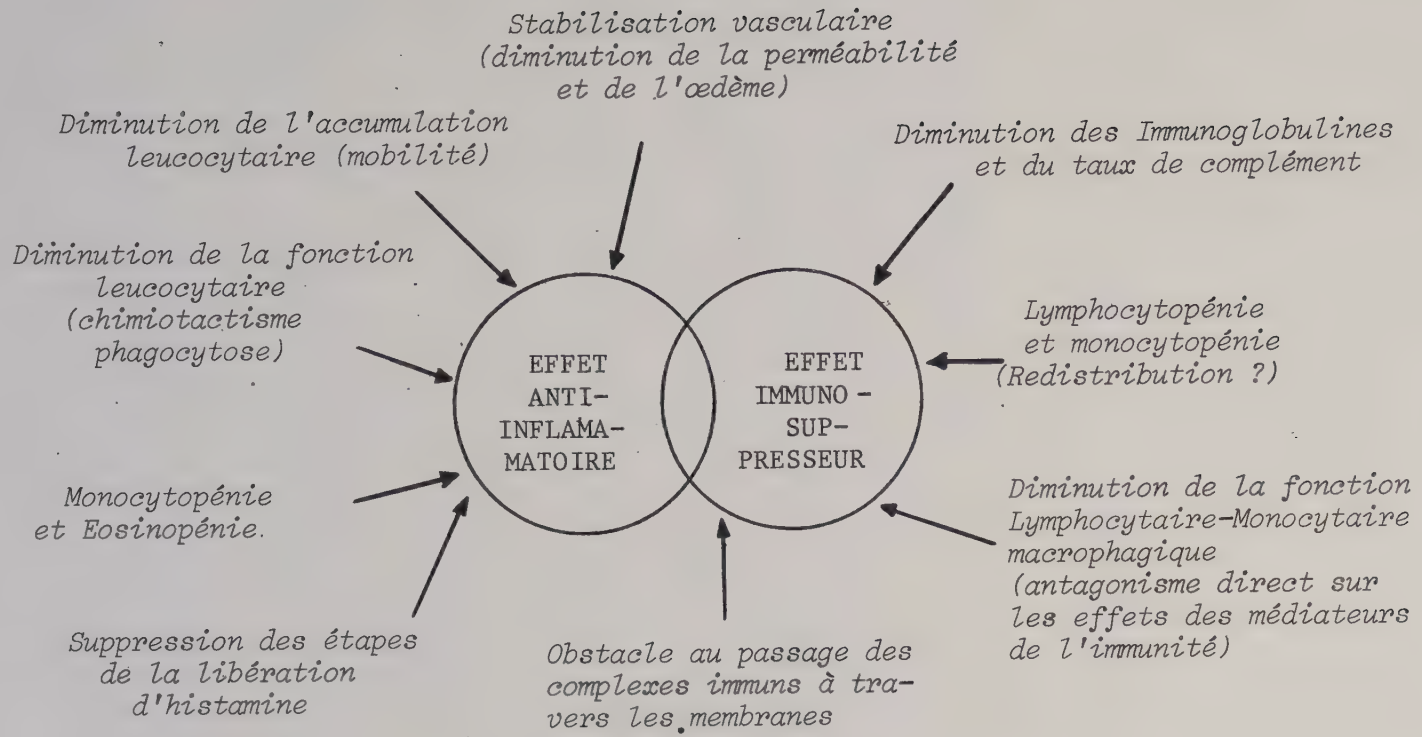
a) Effets anti-inflammatoire, anti-allergique, immunologique

Ces effets sont largement utilisés en thérapeutique courante. Il s'agit simplement pour nous de les rappeler. Le schéma n° 2 illustre de façon relativement complète les différents processus entrant en jeu (12, 13).

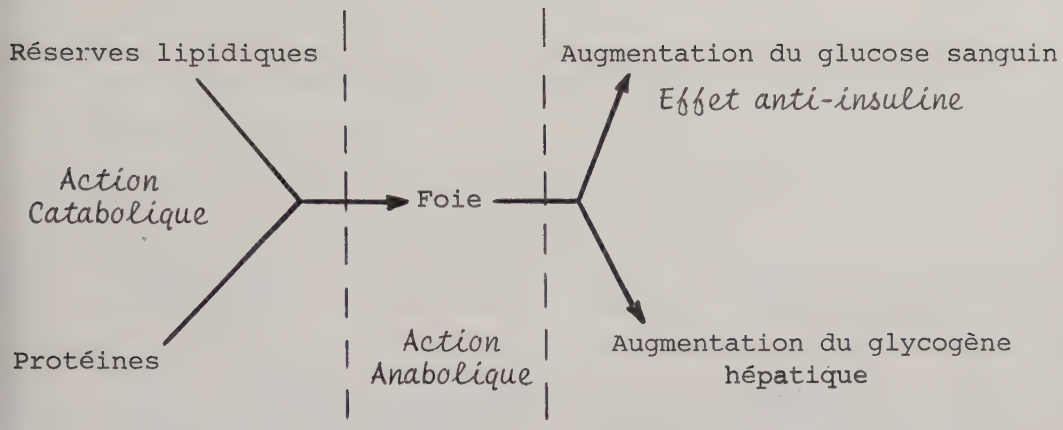
Le mécanisme exact de ces activités est encore mal connu. La réponse biologique se fait au niveau cellulaire. Les glucocorticoïdes, en modifiant l'activité enzymatique, jouent un rôle important sur la stabilité des membranes (24, 33, p. 355).

b) Effets sur les métabolismes glucidique, lipidique, protéique

Le terme de glucocorticoïdes a été usité car l'hyperglycémie est leur effet physiologique le plus apparent. Cet effet peut se résumer schématiquement (9) :



SCHEMA N° 2 : EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRE – ANTI-ALLERGIQUE-IMMUNOLOGIQUE DES GLUCOCORTICOÏDES (D'APRES FAUCI (12))



L'action anabolique résulte de la stimulation de deux composantes .

- Une action directe des glucocorticoïdes, sur les processus de synthèse du glucose, d'une part, (accroissement de l'activité de la fructose 6 phosphatase et de la glucose 6 phosphatase), et, d'autre part, sur la stimulation de la synthèse cellulaire de glycogène; les corticoïdes ont une action prépondérante de déphosphorilation de la phosphorilase a active en phosphorilase b inactive.

- Une action indirecte, découlant du catabolisme périphérique qui fournit les molécules indispensables à la néoglucogenèse et stimule cette voie métabolique dans le foie ; à partir :

, des protéines, par l'augmentation des diverses enzymes du catabolisme protéique et en particulier des transaminases,qui favorise la formation d'acide pyruvique ;

, des lipides, par la mobilisation des acides gras, entraînant une augmentation de l'acetyl-coenzyme A, facteur allostérique d'activation d'une étape clé de la néoglucogenèse : la réaction de Wook et Werkmann (transformation pyruvate - oxalo-acétate) (21).

Les glucocorticoïdes faciliteraient, d'autre part, l'effet dans le foie du glucagon et de l'adrénaline sur le taux d'AMP cyclique (16), celui-ci favorisant la captation hépatique des acides aminés et la phosphorylation du pyruvate dans la glycogénogenèse (21).

	Observations cliniques
Hyperadrénocorticisme = *Syndrome de Cushing* 1. Hyperplasie adrénocorticale bilatérale (dans 80 % des cas liée à une tumeur de la pituitaire) 2. Tumeur adrénocorticale 3. Maladie iatrogène	Polydipsie, Polyurie, Polyphagie Alopécie non prurigineuse Hyperpigmentation de la peau Desquamation Abdomen tombant Atrophie testiculaire Anormalités de l'œstrus Léthargie - Myasthénie Gain de poids - Obésité Hépatomégalie Calcification de différents tiss (Peau - Rein) Ostéoporose
Insuffisance adrénocorticale primaire (1) et secondaire (2) 1. Atteinte de la glande elle-même 2. Maladie iatrogène secondaire	Faiblesse - Anorexie Dépression Faiblesse musculaire Vomissements Diarrhée Déshydratation Bradycardie Collapsus Coma

Données hématologiques et biochimiques	*Données endocrinologiques*
Lymphopénie Eosinopénie Augmentations : . de la glycémie . de la cholestérolémie . de la phosphatase alcaline . des transaminases (SGPT surtout) . du volume urinaire excrété La Natrémie et la Kalémie restent en général dans les limites normales Urémie normale ou inférieure	1. Hyperplasie bilatérale . taux de cortisol plasmatique élevé ou normal . Réponse importante à une injection d'ACTH 2. Néoplasie adrénocorticale . taux de cortisol élevé . Réponse faible ou nulle à une injection d'ACTH 3. Maladie iatrogène . taux de cortisol normal ou bas . pas de réponse à une injection d'ACTH
Formule leucocytaire reste dans les valeurs de référence Hématocrite augmenté par déshydratation Parfois anémie normochrome normocytaire Diminutions : . de la glycémie (non constant) . de la natrémie . de la chlorémie Augmentations : . de l'urémie . de la natriurie . de la chlorurie . de la kaliémie Na/k (sang) $< \frac{24}{1}$ (normal $\frac{27}{1}$ à $\frac{32}{1}$)	Taux de cortisol plasmatique faible

bleau III

Les modifications cliniques citées dans le tableau III de fonte musculaire, d'ostéoporose, de modifications au niveau de la peau et de la répartition des graisses, illustrent ce chapitre.

c) *Effet sur le métabolisme hydro-minéral*

Le rôle des glucocorticoïdes sur le métabolisme hydro-minéral dans les conditions physiologiques est discret. Dans les conditions pathologiques, on reconnaît au cortisol et à la cortisone, une activité de type minéralocorticoïde, c'est-à-dire : accentuer la réabsorption du sodium et de l'eau liée, et de favoriser l'élimination du potassium. Il en résulterait une augmentation de la masse sanguine qui deviendrait hypotonique (8).

Ces modifications ne sont, en général, pas observées chez le chien sous traitement glucocorticoïde (37).

D'autre part, la clairance de l'eau libre et l'excrétion d'eau seraient augmentées chez l'homme, le chien et le chat. Le mécanisme d'action n'est pas bien connu. Sur le plan clinique, apparaissent une polyurie et une polydipsie (37).

Sur le métabolisme phospho-calcique, l'action des glucocorticoïdes est complexe car elle résulte :

- de la diminution de la trame protéique des os ;
- de la diminution de l'absorption intestinale de calcium;
- de l'augmentation de l'élimination urinaire des phosphates.

Ceci peut se traduire par de l'ostéoporose et des calcifications au niveau du rein notamment (19).

d) *Effet sur la régulation de la circulation*

Le schéma n° 3 de Ruckebusch (33 p. 209) nous permet de concevoir le cercle viscieux de l'état de choc vasculaire, dans lequel les corticoïdes administrés précocément ont une action préventive, laquelle se situe à différents niveaux.

On y distingue :

- *Une action hémodynamique :*

- sur le cœur par une action inotrope positive ;
- sur la vasomotricité par une action vasodilatatrice périphérique en inhibant l'action des substances vasoconstrictives (catécholamines, histamine...) (14).

- *Une action métabolique :*

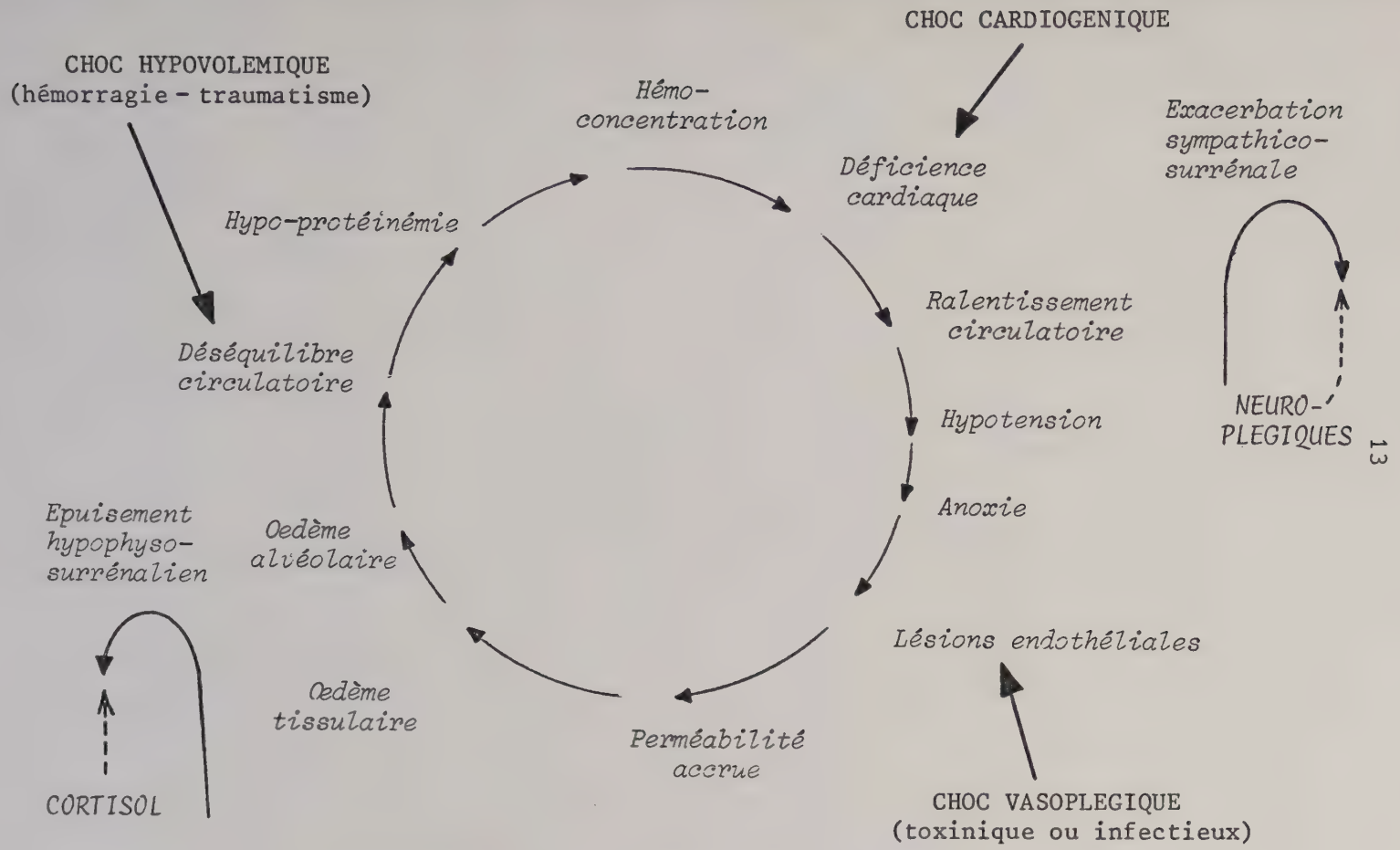
- par leur rôle de stabilisateur de membranes et notamment de celle des lysosomes, empêchant la libération des enzymes lytiques aggravant le phénomène d'anoxie tissulaire, d'une part, et de dépression cardiaque, d'autre part (14, 29) ;
- par leur action sur l'activité enzymatique de la cellule : en bloquant la libération d'histamine, en régularisant le métabolisme glycogénique et énergétique de la cellule, et en limitant l'acidose métabolique survenue au cours du choc (29).

e) *Effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico surrénalien*

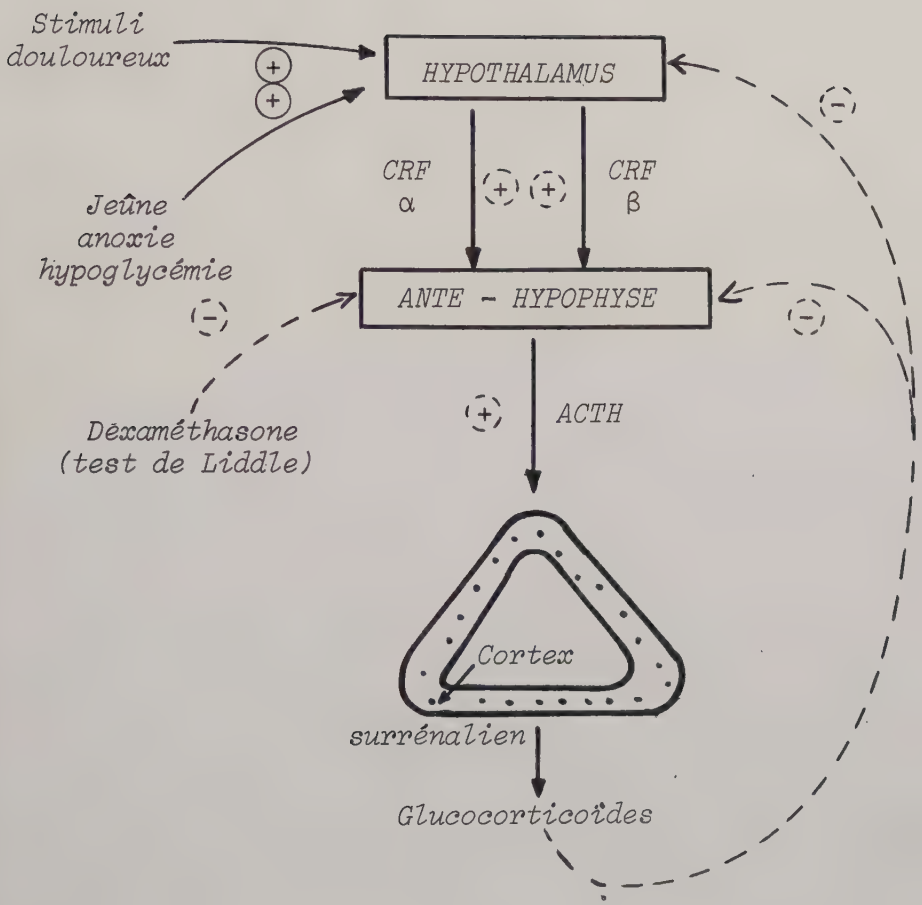
Rappelons schématiquement (schéma n° 4) (33, p. 190) la régulation du cortex surrénalien par le système CRF-ACTH.

La corticothérapie proprement dite, entraîne directement un blocage de cet axe, et une mise au repos fonctionnel des surrénales entraînant l'atrophie. C'est l'insuffisance iatrogène secondaire à l'administration à long terme des corticoïdes, maladie grave qui limite l'utilisation de ces produits (36). La prévention de cette insuffisance surrénale, repose sur plusieurs éléments dont le sevrage thérapeutique progressif, et la stimulation par l'ACTH exogène pour apprécier le fonctionnement de la surrénale elle-même (1).

SCOTT (1979)(38), dans une expérience portant sur 4 chats qui reçoivent une injection de 20 mg de méthylprednisolone par semaine pendant 4 semaines, montre qu'un



SCHEMA GENERAL DU CHOC VASCULAIRE : SCHEMA N° 3



CRF = Corticotrophin realeasing factor
ACTH = Adeno - corticq trophique hormone

SCHEMA N° 4 : REGULATION DE L'ACTIVITE DU CORTEX SURRENAL (D'après RUCKEBUSCH (33))

blocage adréno-cortical est observé chez tous les chats une semaine après la première injection.

Cette complication fréquente chez l'homme reste peu connue chez le chien (23).

f) *Autres effets notamment sur les systèmes hématopoïétique, nerveux et digestif*

- Les glucocorticoïdes stimulent l'érythropoïèse médullaire et la formation des plaquettes sanguines (9) (30).

- Ils modifieraient le seuil d'excitation du cerveau (9).

- D'autre part, l'administration prolongée de corticoïdes à doses pharmacologiques, provoque chez l'animal l'apparition de lésions ulcéreuses dont les mécanismes responsables sont imprécis. Il pourrait s'agir, chez le chien, d'un amincissement de la muqueuse gastrique et d'une diminution de production de mucus, et/ou d'une stimulation de la sécrétion d'acide chlorhydrique (39, 9).

HOMSTRA et SCHWARTZ, en 1965, à la 6ème réunion de la Société Européenne pour l'étude de la toxicité des médicaments, ont insisté sur les effets secondaires des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ulcères gastriques et infections contribuent largement à provoquer la mort au bout de 6 mois de traitement avec la dexaméthasone chez le chien et le chat. La mortalité, chez le chien, est de 25 % pour la dose de 2 mg/kg/j et de 75 % à 8 mg/kg/j. Chez le chat, elle est de 10 % pour 0,125 mg/kg/j et 47 % pour 0,25 mg/kg/j (33, p. 356).

Deuxième Partie

ETUDE DES EFFETS DES GLUCOCORTICOIDES SUR LES EXAMENS DE LABORATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

A. EFFETS SUR LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES

Les glucocorticoïdes étant largement utilisés en pratique vétérinaire courante, il est indispensable pour le praticien d'en connaître les effets propres sur les examens de laboratoire, afin de faire une interprétation correcte de ces derniers.

a) Effets sur la glycémie

Le test d'hyperglycémie, qui mesure l'augmentation du glucose sanguin, à la suite de l'administration d'un corticoïde peut être pratiqué facilement. Les résultats obtenus varient fortement et sont responsables de très nombreuses publications. Néanmoins, il convient peut être d'étudier l'influence générale de la durée du traitement et de la dose administrée.

- OSBALDISTON (1971) (27) a basé son expérimentation sur 5 chiens adultes recevant journellement 0,2 à 0,4 mg/kg d'acétonide de triamcinolone, cinq jours par semaine pendant 9 semaines (dose élevée). Le protocole de traitement et les résultats numériques sont donnés par les tableaux I et II.

En étudiant corrélativement d'autres paramètres, l'auteur montre que la première réponse au traitement est l'accroissement significatif de la glycémie ($P < 0,05$).

D'autre part, chez le chien n° 3, le plus petit du groupe, chez qui la dose de glucocorticoïde est augmentée de 0,4 mg/kg/jour après la troisième semaine de traitement, la concentration de glucose dans le sang passe de 151 à 238 mg/100 ml. Quand la dose de triamcinolone fut réduite après la sixième semaine, la glycémie continua d'augmenter. Ce chien développa par la suite un diabète stéroïdien.

Chien	Poids du corps (kg)	1-21 jours	22-42 jours	43-63 jours
1	18	0,23	0,23	0,45
2	21	0,45	0,45	0,90
3	8	0,45	0,90	0,45
4	17	0,23	0,23	0,45
5	10	0,23	0,23	0,45

Tableau I

DOSE DE TRIAMCINOLONE ACETONIDE mg/kg/j
ADMINISTREE A DES CHIENS NORMAUX
(27)

Chien	Avant	21ème jour	42ème jour	63ème jour
1	118 7	125 50	175 21	196
2	132 4	128 11	139 13	153
3	113 38	151 87	238 57	295
4	125 19	144	-10 134 10	148
5	104 69	173	-31 144 15	159

Tableau II

CONCENTRATION DE GLUCOSE DANS LE SANG (mg/100 mℓ)
CHEZ LES CHIENS (à jeûn) TRAITES
AVEC L'ACETONIDE DE TRIAMCINDONE
(27)

Chat	Avant	1 semaine	1 mois
1	102	159	176
2	112	150	99
3	81	131	164
4	70	107	129

Tableau III : Concentration de glucose dans le sang (mg/dl) chez quatre chats normaux avant et après un traitement avec la méthyl prednisolone 20 mg/kg/semaine pendant 4 semaines (38).
Concentration normale : 90 à 104 mg/dl.

Age (jours)	Poids du corps (kg)		Concentration de glucose dans le sang mg/100 ml	
	Chiot traité	Chiot témoin	Chiot traité	Chiot témoin
4	0,42	0,40	104	86
4	0,39	0,37	198	83
5	0,43	0,46	121	109
7	0,41	0,47	106	29
8	0,67	0,59	139	127
12	0,64	0,67	133	110
18	0,98	0,96	141	144
23	1,14	1,30	124	112
33	2,06	2,34	130	108
33-36	1,53	2,12	129	127
47	3,34	4,52	109	108
Mère	8,2	8,9	113	113
Mère	18,8	18,9	100	95

Tableau IV : Age, poids et glycémie des chiots traités et de leurs témoins (5).

Chez les chiens n° 1, 2 et 4, la concentration maximale de glucose dans le sang, correspond à la période d'administration de la dose la plus forte.

- SCOTT (1979) (38) a étudié les effets d'un court traitement glucocorticoïde, à dose thérapeutique, sur des chats normaux. Quatre chats reçoivent une dose de 20 mg d'acétate de méthylprednisolone en injection sous-cutanée, une fois par semaine pendant 4 semaines.

Les résultats figurent au tableau III.

La glycémie a augmenté chez 3 chats de l'expérience au-dessus des valeurs de référence (75-105 mg Hl).

- COWAN (1973) (5), en étudiant l'effet de l'acétate de méthylprednisolone sur l'homéostasie du glucose chez 22 chiots et 2 femelles adultes, après un traitement très court à raison de 4 mg/kg/jour en injection intramusculaire, montre que le traitement glucocorticoïde entraîne une augmentation moyenne de la glycémie de 22 $\pm$ 13 % chez les chiots ($P > 0,05$), alors que l'accroissement respectif chez les femelles adultes est de 0 et 5,3 % (Tableau IV).

Bien que les chiots les plus âgés, présentent l'augmentation la plus faible, il ne peut pas établir de relation significative entre l'âge et l'augmentation de la glycémie.

Il est à noter que la dose thérapeutique d'acétate de méthyl-prednisolone est d'après DARRASPEN et LESCURE de 4 à 8 mg/kg tous les 15 jours à 1 mois chez le chien, sans jamais dépasser 160mg en une seule injection (7).

En conclusion, on peut dire que l'hyperglycémie varie avec la conduite du traitement glucocorticoïde et ne semble pas toujours décelable.

Si elle est significative dans un traitement à long terme, elle peut rester légère dans des traitements à moyen et court terme.

L'expérience d'OSBALDISTON laisse à penser que dans la conduite du traitement, l'augmentation de la dose ferait augmenter parallèlement l'hyperglycémie déjà existante.

Il aurait été intéressant de poursuivre les dosages après la fin des différents traitement, afin d'apprécier la persistance de ces hyperglycémies.

b) *Effets sur les constituants chimiques du serum permettant d'apprécier les métabolismes protéique, lipidique et le fonctionnement du foie*

- COWAN (1973) (5), dans son expérience sur 22 chiots ayant reçu 4 mg/kg/jour d'acétate de méthyl-prednisolone pendant 3 jours, étudie l'influence du traitement sur le poids, la quantité d'ADN, d'ARN et le contenu protéique, du foie des animaux après euthanasie.

Il en découle une augmentation significative du poids du foie, ainsi que du contenu protéique et de la quantité d'ARN. La quantité d'ADN diminuant, le nombre de cellules par gramme de foie diminuerait. Ces cellules seraient plus grosses et plus riches en ARN et protéines, indiquant une stimulation globale de la synthèse des protéines.

- ROGERS (1977) (32) utilise un lot de 60 chiens suspects d'hépatopathie due à l'administration de différents corticoïdes (ou développant un hypercorticisme naturel), sur lesquels des biopsies hépatiques sont faites, 22 des 60 chiens révèlent des lésions hépatiques caractérisées par une nécrose focale centro-lobulaire et une accumulation de glycogène péri-lobulaire.

Le signe clinique prédominant est une hépatomégalie. Un accroissement de l'activité des enzymes du sérum associées à la nécrose hépatique, et une augmentation de la rétention de la bromo-sulfo-phtaleine (qui permet d'apprécier la capacité d'épuration du tissu hépatique) sont constatées.

Les résultats numériques sont regroupés dans le tableau V.

Le protocole du traitement n'est pas précisé dans cet article, mais les lésions furent détectées à intervalles variables, au cours de l'administration des corticoïdes.

	Nbre de chiens expérimentés	*Nbre et % de chiens affectés*
Augmentation d'activité de TGP (> 55 u/l)	18	13 *(72 %)*
Augmentation d'activité de PAL (> 123 u/l)	17	16 *(94 %)*
Augmentation d'activité de GGT (> 6 u/l)	8	6 *(75 %)*
Augmentation de la rétention de la BSP (> 5 % en 30 mn)	15	11 *(73 %)*
Hépatomégalie	20	11 *(55 %)*
Polydipsie - Polyurie	11	7 *(64 %)*
Présence de lésions hépatiques	22	5 *(23 %)*

Tableau V : Augmentation de l'activité des transaminases, phosphatase alcaline du sérum, de la rétention de la BSP. L'hépatomégalie est détectée par palpation, radiographie et autopsie (32).

Par exemple, chez un chien, les lésions hépatiques sont découvertes une semaine après une seule injection de dexaméthasone à la dose de 0,3 mg/kg.

Chez un autre chien, les lésions sont détectées 24 heures après l'administration orale d'acétate de prednisolone à la dose de 1 mg/kg.

De plus, des biopsies multiples effectuées sur 3 chiens à intervalles de 11 jours à 3 mois, montrent que les lésions hépatiques sont réversibles.

Cette expérience montre que l'activité enzymatique des transaminases et de la phosphatase alcaline est augmentée dans tous les cas, et que l'accroissement d'activité de la phosphatase alcaline est la plus constante.

- DORNER (1974) (10) : deux chiens normaux (Pointers - 20 kg) et un chien atteint d'hypercorticisme constituent ses animaux d'expérience. Les deux Pointers subissent un traitement à base de prednisolone à raison de 2 mg/kg/jour pendant 17 jours (dose supérieure à la dose thérapeutique) (8).

L'activité de la phosphatase alcaline, et des électrophorèses du sérum sont déterminées avant et aux jours J3, J6, J17 du traitement.

Les résultats sont donnés dans le tableau VI.

Chiens	*J0*	*J3*	*J6*	*J17*
n° 1	9,7	49,3	95,7	391,5
n° 2	13,1	30,5	71,1	377
Chien hypercorticisme > 80 à J3, J6, J17				

Tableau VI

ACTIVITE DE LA PHOSPHATASE ALCALINE
(10)

Quantitativement, l'activité de la phosphatase alcaline augmente de 98 % pour le chien n° 1 et 94 % pour le chien n° 2.

L'accroissement est très important au 17ème jour : 403 % pour le chien n° 1 et 288 % pour le chien n° 2.

DORNER montre, dans cette expérience, que l'accroissement de la phosphatase alcaline dans le sérum des chiens traités, serait partiellement ou entièrement dû à l'induction d'une nouvelle iso-enzyme.

Chez le chien atteint d'hypercorticisme, seule l'iso-enzyme intervient dans cet accroissement. On ne la retrouve pas chez les chiens normaux non traités. Cette iso-enzyme serait produite dans le foie.

- HOFFMANN (15) insiste sur la valeur diagnostic de la phosphatase et des iso-enzymes.

Les taux de phosphatase alcaline observés chez des chiens ayant reçu un traitement corticoïde à long terme, et sur les chiens atteints d'hyperadrénocorticisme, sont 100 fois supérieurs aux taux normaux et considérablement plus élevés que ceux observés dans des désordres osseux ou hépatiques.

- SCOTT (1979) (38). Les résultats de ses expériences sur quatre chats de 1 an, ayant reçu une injection sous-cutanée de 20 mg d'acétate de méthyl-prednisolone par semaine, pendant 4 semaines, sont regroupés dans le tableau VII.

Les résultats numériques montrent que les solides totaux augmentent chez les 4 chats (3 au-dessus des limites normales).

Les albumines sont toutes au-dessus des valeurs de référence en fin de traitement.

La LDH augmente chez les 4 chats mais reste dans des valeurs normales.

Les transaminases TGO et TGP n'augmentent que chez un seul chat au-dessus de la normale.

Le cholestérol augmente chez 3 chats au-dessus des valeurs de référence.

	TS g/dl	TP g/dl	Alb g/dl	Glob g/dl	Créat mg/dl	Bilirubine totale mg/dl	LDH Iu/l	TGO U.AC.	PAL u/l	TGP u/l	Chol mg/dl	Amylase u/dl
Valeurs	7,6	5,9	1,8	3,5	0,8	0,2	33	32	7	10	90	0
normales	9,1	7,3	2,6	5,4	1,5	0,4	99	58	30	50	184	800
Chat n° 1												
Avant	8,2	5,9	2,3	3,6	0,5	0,2	33	61	20	15	131	432
1 sem.	8,9	6,5	2,5	4,0	0,6	0,3	43	39	15	22	186	918
1 mois	9,5	6,9	3,1	3,8	0,5	0,2	69	39	7	20	196	871
Chat n° 2												
Avant	8,5	6,6	2,6	4,0	0,6	0,1	27	14	21	30	184	567
1 sem.	9,6	5,9	2,3	3,6	0,7	0,2	80	64	9	45	136	712
1 mois	8,9	6,6	2,9	3,7	0,9	0,1	41	38	7	27	156	855
Chat n° 3												
Avant	9,1	6,3	2,4	3,4	0,7	0,2	38	15	28	30	203	628
1 sem.	10,2	6,5	2,7	3,8	0,9	0,2	46	28	12	27	210	836
1 mois	10,7	6,1	3,8	4,3	0,8	0,1	53	36	7	30	207	871
Chat n° 4												
Avant	8,9	6,9	2,6	4,3	0,6	0,1	27	18	18	15	88	519
1 sem.	9,5	6,9	2,6	4,3	0,9	0,4	86	91	21	242	211	842
1 mois	9,4	6,9	2,9	4,0	0,5	0,2	60	88	24	194	190	875

TS = Solides totaux
TP = Protéines totales

Tableau VII (38)

Enfin, l'amylase augmente chez les 4 chats au-dessus de la normale.

Il est intéressant de noter que la phosphatase alcaline reste toujours dans les valeurs de référence (en diminuant chez les chats n° 1, 2 et 3).

Devant l'énumération de ces résultats expérimentaux, il ne fait aucun doute que l'effet d'un traitement glucocorticoïde peut être décelable sur les paramètres sériques. L'activité de certaines enzymes du sérum est modifiée, et la modification la plus constante chez le chien semble être l'augmentation de l'activité sérique la phosphatase alcaline.

SCOTT montre dans un travail récent que cet effet n'est pas retrouvé chez le chat.

En ce qui concerne la TGP, l'expérience de ROGERS qui porte sur un grand nombre d'animaux, en montre un accroissement important. Cependant, EGAN (1977) (11), qui a étudié l'effet d'un court traitement (5 jours) de différents corticoïdes (hétaméthasone, hydrocortisone, prednisolone) à dose thérapeutique, sur 12 greyhounds, ne décèle aucune variation significative dans l'activité de TGP et PAL. Mais il reporte dans son rapport les résultats enzymatiques obtenus par HOC et O'SHEA (1966) sur 7 chiens normaux traités avec des corticoïdes différents, où une diminution de TGP et PAL est notée après arrêt du traitement dans 5 cas.

c) *Effets sur les électrolytes*

- OSBALDISTON (1971) (27) : le protocole du traitement continu pendant 9 semaines sur 5 chiens, à base d'acétonide de triamcidone est rappelé dans le Tableau VIII, dans lequel sont collectés également les résultats numériques des clairances de l'insuline et de l'acide para-amino-hyurique. Ceux-ci montrent qu'aucune variation de l'hémodynamique rénale n'est survenue au cours des 9 semaines de traitement.

Le tableau IX indique qu'également aucune modification significative n'intervient dans la natrémie et la kaliémie. Par contre, la natriurie, la kaliurie, la créatininurie et l'osmolarité totale de l'urine sont nettement augmentées chez tous les chiens, ainsi que le volume urinaire excrété journalièrement (tableau X).

A ceci s'ajoutent les signes cliniques de polydipsie et polyphagie.

L'auteur, dans son étude, montre que le volume urinaire varie avec la dose administrée et que l'effet semble réversible. Les résultats indiqueraient que ce n'est pas la dose absolue de triamcinolone qui entraînerait une réponse urinaire, mais plutôt l'augmentation de la dose. L'administration initiale sensibiliserait le rein, de telle manière que l'augmentation de la dose provoquerait une intense polyurie.

De plus, au vol urinaire maximum, correspond une osmolarité maximum, ceci chez tous les chiens. Le facteur entraînant la polyurie serait la perte de soluté.

- SCOTT (1979) (38) dont les résultats figurent au tableau XI, note que le seul changement significatif concerne la phosphorémie qui diminue chez les 4 chats après administration de (Dépo-Médrol) (actétate méthyl prednisolone : 2 mg/semaine pendant 4 semaines).

De plus, la consommation d'eau a légèrement augmenté chez les quatre chats, et ceci cliniquement sans polydipsie ni polyurie. L'analyse d'urine ne comprend pas le dosage des électrolytes. La gravité de l'urine reste haute chez les quatre chats.

- EGAN (1977) (11) dont l'étude est basée sur l'effet de 3 différents glucocorticoïdes (bétaméthasone, hydrocortisone, prednisolone) sur les électrolytes du sérum (Na, K, Ca Mg, Cl), dans un traitement de courte durée (9 jours) à dose thérapeutique, ne décèle aucune variation significative quel que soit l'électrolyte, entre les chiens traités et les chiens témoins.

Chien	Avant	3è semaine	6è semaine	9è semaine
Clairance de l'Inuline ml/kg/min				
1	2,61 -0,023-	2,72 -0,023-	2,56 -0,045-	3,29
2	3,35 -0,045-	3,10 -0,045-	3,38 -0,090-	3,82
3	3,46 -0,045-	2,60 -0,090-	4,25 -0,045-	3,20
4	3,18 -0,023-	3,06 -0,023-	2,67 -0,045-	3,70
5	2,42 -0,023-	3,10 -0,023-	2,71 -0,045-	3,29
	mg/kg de triamcinolone acetonide			
Clairance de PAH ml/kg/min				
1	12,5	11,2	14,6	12,3
2	12,3	13,4	13,0	11,7
3	12,2	9,8	12,6	11,8
4	10,6	11,2	10,1	11,9
5	10,6	10,7	10,3	10,5
Fraction filtrante $\frac{C.\ Inuline}{C.\ PAH}$				
1	0,23	0,24	0,19	0,27
2	0,27	0,23	0,26	0,33
3	0,28	0,27	0,34	0,27
4	0,30	0,27	0,26	0,31
5	0,24	0,29	0,26	0,31

Tableau VIII

EFFETS DU TRAITEMENT

(Acétonide de triamcinolone)

SUR L'HEMODYNAMIQUE RENALE (27)

(Clairances moyennes de 5 ou 6 périodes de 20 minutes)

Chien	Avant	21 jours	42 jours	63 jours
a) Concentration de Na (mEq/l) (valeur de référence = 142 mEq/l)				
1	146	146	-	136
2	138	141	144	138
3	133	131	137	138
4	144	-	144	152
5	150	-	146	148
b) Concentration de K (mEq/l) (valeur de référence = 4,2 mEq/l)				
1	3,6	3,9	4,2	-
2	3,3	-	3,2	9,5
3	3,5	4,0	4,0	4,1
4	3,4	3,7	4,8	3,9
5	2,7	3,5	3,5	3,4

Tableau IX

CONCENTRATION DE Na ET K DANS LE SANG

(27)

	Vol Urinaire de 24 heures	*Ph*	*Soluté Total mOs/kg/j*	*Na mEq/kg/j*	*K mEq/kg/j*	*Créatinine mg/kg/j*
Chien n° 1						
Avant	17,2	6,8	252,0	18,7	15,7	18,1
2 sem.	19,0	7,0	223,0	29,1	12,9	17,2
6 sem.	15,9	6,7	302,0	31,0	31,6	15,5
9 sem.	39,6	6,6	474,0	70,1	64,7	20,1
Chien n° 2						
Avant	36,3	6,4	260,0	31,4	15,3	15,1
2 sem.	32,5	6,5	229,0	28,1	9,7	12,8
6 sem.	34,7	6,6	183,0	22,0	21,8	15,2
9 sem.	83,4	6,4	354,0	53,4	33,4	16,7
Chien n° 3						
Avant	21,6	6,4	226	22,9	15,1	18,9
2 sem.	44,9	6,5	306	27,6	23,0	15,4
6 sem.	117,0	6,4	600,0	46,7	34,2	27,2
9 sem.	28,6	5,5	285,0	22,9	22,9	14,6
Chien n° 4						
Avant	18,8	6,9	266,0	12,2	7,6	15,1
2 sem.	17,1	6,8	235,0	12,7	0,8	11,8
6 sem.	20,2	6,8	316,0	13,3	13,6	19,6
9 sem.	61,6	6,0	457,0	62,0	42,6	20,1
Chien n° 5						
Avant	31,2	6,3	224,0	13,2	20,6	15,3
2 sem.	41,6	4,6	305,0	18,2	17,9	17,3
6 sem.	58,6	6,2	416,0	65,0	38,8	24,8
9 sem.	93,9	6,4	624,0	143,0	70,7	20,6

Tableau X - Excrétion urinaire journalière des chiens sous traitement par l'acétonide de triamcinolone (26).

	Na mEq/l	*K* mEq/l	*Cl* mEq/l	*Ca* mg/dl	*P* mg/dl	*Consommation d'eau*
Normal	152 161	4,0 5,3	115 123	8,9 10,6	4,3 6,6	ml/24 h
Chat n° 1						
Avant	151	4,3	112	11,2	9,3	17
1 sem.	151	4,6	121	10,3	5,5	30
1 mois	153	5,1	114	11,4	5,5	50
Chat n° 2						
Avant	162	4,8	119	11,0	6,5	70
1 sem.	153	4,6	121	9,6	5,7	150
1 mois	155	4,5	119	10,6	6,4	100
Chat n° 3						
Avant	162	5,2	117	11,4	7,5	44
1 sem.	153	4,6	119	10,1	5,1	150
1 mois	157	4,8	114	12,4	5,7	75
Chat n° 4						
Avant	152	4,3	118	11,0	6,2	75
1 sem.	152	4,4	120	10,0	5,7	150
1 mois	152	4,7	114	10,7	5,6	89

Tableau XI - Electrolytes du sérum et consommation d'eau (38).

Chez l'homme, tous les glucocorticoïdes entraîneraient en général une hypokaliémie par fuite urinaire accrue du potassium. La rétention du sodium serait par contre légèrement augmentée (Des variations existent bien sûr en fonction des produits utilisés). CHARNEY a montré que la méthyl-prednisolone activerait la Na-K ATPase qui joue un rôle dans le mécanisme de réabsorption du sodium filtré par le rein, ceci chez les rats (3).

Ces modifications électrolytiques ne semblent pas se retrouver chez les carnivores dans des traitements à moyen ou court terme à dose thérapeutique normale (différents corticoïdes ont été comparés dans l'expérience de EGAN). Dans le cas du traitement à long terme, à dose relativement élevée, si aucune modification notable n'est notée sur les électrolytes du sérum, une fuite urinaire de ces derniers est observée.

La consommation accrue d'eau, dans les cas où elle a été mesurée semble être un caractère relativement constant.

B. EFFETS SUR LES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES

a) Etude personnelle

Le but en est d'étudier les variations des globules blancs du sang périphérique lors d'une corticothérapie "retard", afin de noter dans quelles mesures sont modifiées dans le temps les valeurs de référence. Ces dernières, d'après O.W. SCHALM, se situent dans les limites suivantes pour un chien adulte (35) :

	Limites (Nbre de cellules/mm³)	*Moyenne*	*Distribution en % (Moyenne)*
Globules blancs (GB)	6 000-17 000	11 500	
Neutrophiles (P.N.)	3 000-11 800	7 070	70,8 %
Lymphocytes (L)	1 000- 4 800	2 800	20 %
Monocytes (M)	150- 1 350	750	5,2 %
Eosinophiles (PE)	100- 1 250	550	4,0 %
Basophiles (B)	rares	0	0

- *Matériel et Méthode*

. *Les animaux d'expérience :*

19 chiens de races diverses en bonne santé.

Ces animaux vivent en cage et disposent d'une petite cour. Ils reçoivent un repas par jour (aliments secs) distribué à 10 h et de l'eau à volonté.

. *Protocole de la corticothérapie :*

14 chiens reçoivent un matin à 9 h, à jeun, 4 mg/kg d'acétate de méthyl-prednisolone (Dépo-Médrol ND) par la voie intra-musculaire. 5 chiens ne reçoivent pas d'injection et constituent le lot de témoins.

. *Prélèvements de sang :*

10 ml de sang veineux sont prélevés sur héparinate de lithium juste avant l'injection (J0), 24 heures plus tard (J1), 48 heures plus tard (J2), puis 5 jours (J5), 8 jours (J8), 15 jours (J15) et 22 jours (J22) après l'injection. Les 5 chiens témoins subissent les mêmes prélèvements de sang.

Chiens traités

n° 1	*: Berger*	*femelle*	*4 ans*	*16 kg*
n° 2	*: Griffon*	*femelle*	*3 ans*	*13 kg*
n° 3	*: Griffon*	*mâle*	*5 ans*	*20,5 kg*
n° 4	*: Berger*	*femelle*	*4 ans*	*17 kg*
n° 5	*: Labrador*	*mâle*	*10 ans*	*27 kg*
n° 6	*: Berger noir et feu*	*femelle*	*3 ans*	*15 kg*
n° 7	*: Griffon*	*femelle*	*2 ans*	*13 kg*
n° 8	*: Berger poil court*	*femelle*	*4 ans*	*22 kg*
n° 9	*: Pointer*	*femelle*	*5 ans*	*20 kg*
n° 10	*: Pointer*	*mâle*	*6 ans*	*21 kg*
n° 11	*: Berger allemand*	*mâle*	*6 ans*	*24 kg*
n° 12	*: Griffon*	*femelle*	*10 mois*	*12 kg*
n° 13	*: Griffon*	*femelle*	*10 mois*	*11 kg*
n° 14	*: Loulou fauve*	*mâle*	*2 ans*	*8 kg*

Chiens témoins

A	*: Loulou*	*mâle*	*3 ans*	*9 kg*
B	*: Berger allemand*	*femelle*	*5 ans*	*23 kg*
C	*: Griffon*	*femelle*	*4 ans*	*13 kg*
D	*: Beagle*	*femelle*	*10 mois*	*8 kg*
E	*: Loulou blanc*	*mâle*	*5 ans*	*18 kg*

. *Examens effectués :*

- hématocrite (macrométhode) ;
- dosage des protéines totales et de l'albumine plasmatique (autochimist AGA) ;
- numération leucocytaire (cellules de Thoma ;
- formule leucocytaire (sur 200 cellules).

Ces examens sont réalisés dans les deux heures qui suivent le prélèvement.

- *Résultats*

Les résultats sont collectés dans les tableaux ci-après. Pendant toute la durée de l'expérimentation, l'état de santé des animaux n'a pas varié. Une augmentation générale de la soif est notée.

Pour chaque paramètre, nous avons calculé la moyenne et l'écart type (à J0, J1, J2, J5, J8, J15 et J22). Mais, le test statistique utilisé est celui de la comparaison des moyennes des séries appariées (Méthode des couples).

Les valeurs de la numération leucocytaire observées sur les animaux témoins, à J0, sont en moyenne inférieures à celles observées sur le lot des 14 animaux de l'expérience. Il est à noter que les animaux témoins faisaient partie d'un groupe vivant dans des conditions différentes du groupe des chiens n° 1 à n° 14, avant J0.

Ce qui est intéressant d'observer, c'est que les résultats n'ont pas varié de façon significative pendant toute la durée de l'expérimentation sur les animaux témoins.

- *Interprétation des résultats*

1. Hématocrite

Nous notons d'emblée une diminution de l'hématocrite de J0 à J1, la moyenne passant de 0,55 à 0,53. On peut penser que cette modification est due à une hémodilution bien que les protéines totales ne varient pratiquement pas. Dès J2, l'hématocrite retrouve des valeurs analogues à celles qu'il avait à J0 et ce jusqu'à J8.

A J15 et J22, la moyenne des hématocrites est beaucoup plus faible alors que les protéines totales restent stables.

2. Numération leucocytaire (tableau I)

On constate une augmentation du nombre moyen des leucocytes de J0 à J1 (courbe 1). Le test statistique montre une différence significative ($t = 2,6$; α entre 0,05 et 0,02). La différence entre J0 et J2 n'est plus significative. Entre J0 et J5, de nouveau α est inférieur à 0,05 ($t = 3,49$ - α entre 0,01 et 0,001).

La chute leucocytaire est amorcée à J2 et se poursuit progressivement jusqu'en J15, où le nombre moyen de leucocytes atteint les valeurs de référence les plus basses données par O.W. SCHALM.

3. Polynucléaires neutrophiles (tableau II)

Des variations allant dans le même sens que précédemment sont observées (courbe 2).

La différence est significative entre J0 et J1 ($t = 4,93$; $\alpha < 0,001$). Elle ne l'est plus entre J0 et J2 ($t = 1,51$; α entre 0,2 et 0,1). Elle le redevient entre J0 et J15.

4. Polynucléaires éosinophiles (tableau III - Courbe 3)

Tous les chiens de l'expérience présentent un nombre important d'éosinophiles à J0. Ces chiens n'ont subit aucune vermifugation dans les mois précédents. Une chute spectaculaire du nombre des éosinophiles est notée

entre J0 et J1. La différence est significative avec $t = 5,43$ et $\alpha < 0,001$.

A J1, 11 chiens sur 14 montrent un pourcentage d'éosinophiles égal à zéro.

Par la suite, la différence reste significative. On assiste à une légère augmentation à J15 et J22.

	J0	*J1*	*J2*	*J5*	*J8*	*J15*	*J22*
Nombre de chiens ayant 0 % de polynucléaires éosinophiles	0	11	8	7	5	2	0

5. Lymphocytes (tableau IV - Courbe 4)

Une chute importante de lymphocytes est observée entre J0 et J1. La comparaison statistique montre une différence significative ($t = 4,34$ et $\alpha < 0,001$).

Le nombre de lymphocytes reste assez faible jusqu'à J5, puis a tendance à augmenter. Entre J0 et J8, la différence n'est plus significative ($t = 1,33$; α entre 0,2 et 0,3).

6. Monocytes (tableau V - Courbe 5)

Une légère augmentation des monocytes est observée entre J0 et J1. Par la suite, des variations semblables à celles observées sur les polynucléaires neutrophiles, mais moins importantes sont notées.

- Commentaires sur les résultats

Les variations globulaires les plus importantes après l'administration de l'acétate de méthyl-prednisolone sont observées entre J0 et J1, c'est-à-dire 24 heures après l'injection.

Tableau I - GLOBULES BLANCS/mm³

Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
1	11 800	18 800	13 000	11 600	12 000	6 800	15 600
2	12 800	12 400	7 800	8 800	10 200	8 200	10 600
3	10 200	15 400	9 600	9 400	8 700	4 600	9 600
4	16 200	12 600	13 800	15 000	9 800	9 800	11 800
5	16 070	25 800	14 .000	11 200	15 400	8 200	11 200
6	9 100	12 200	11 600	9 200	7 600	8 400	7 800
7	9 400	16 100	12 100	7 600	11 200	6 400	6 000
8	7 800	16 000	16 200	10 800	8 600	4 800	3 800
9	12 800	12 220	14 400	10 200	8 900	5 600	4 200
10	10 200	11 500	7 400	5 200	7 400	6 400	5 600
11	9 200	12 800	7 600	7 400	4 800	5 800	11 200
12	18 800	19 800	16 800	12 100	13 400	9 200	11 600
13	20 000	25 200	12 600	13 400	6 600	12 600	4 800
14	18 600	14 200	16 800	10 800	8 400	7 800	5 600
$\bar{m}$	13 069	16 072	12 407	10 193	9 500	7 471	8 529
σ	4 137	4 737	3 280	2 538	2 791	2 169	3 605

Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
A	10 500	12 000	12 500	11 500	10 000	12 000	9 500
B	9 200	9 000	8 200	10 200	9 000	13 000	8 200
C	5 500	7 500	9 000	8 500	6 500	8 600	7 000
D	13 200	9 000	12 500	6 500	9 000	9 500	10 200
E	5 200	10 400	5 400	9 600	9 200	8 600	7 600
$\bar{m}$	8 720	9 580	9 520	9 260	8 740	10 340	8 500

Tableau II – POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES/mm^3

Chiens	*J0*	*J1*	*J2*	*J5*	*J8*	*J15*	*J22*
1	8 732	16 544	10 010	10 092	8 160	4 488	9 204
2	5 760	8 556	4 602	5 808	6 834	5 412	7 844
3	7 038	13 706	8 160	7 708	7 830	4 140	7 392
4	11 178	10 836	9 384	10 200	6 272	6 174	7 552
5	9 840	21 672	11 340	9 184	13 244	6 232	8 288
6	6 188	10 736	9 744	5 152	4 484	4 368	5 148
7	5 076	14 329	10 164	5 244	5 824	3 904	3 420
8	5 304	12 000	12 636	9 288	6 364	3 936	2 242
9	8 448	10 540	11 376	8 568	7 031	4 424	3 318
10	7 752	9 856	6 734	4 316	5 624	5 568	4 648
11	4 508	11 392	5 016	5 994	3 408	3 886	6 832
12	12 596	17 424	14 448	9 438	9 916	6 440	7 888
13	13 400	22 428	10 458	10 452	5 148	9 702	3 024
14	10 974	12 212	13 944	8 856	5 628	4 602	2 296
$\bar{m}$	8 342	13 731	9 858	7 879	6 840	5 234	5 650
σ	3 482	4 303	3 923	2 138	2 449	1 576	2 463

Chiens	*J0*	*J1*	*J2*	*J5*	*J8*	*J15*	*J22*
A	6 300	7 920	8 625	7 130	5 900	8 160	6 365
B	6 440	6 660	5 658	6 936	6 840	9 230	5 412
C	4 400	5 550	6 570	6 715	4 615	5 590	5 040
D	9 372	5 760	10 125	4 875	6 480	7 315	7 140
E	3 536	6 552	3 888	7 392	5 888	4 730	5 700
m	6 009	6 488	6 973	6 609	5 944	7 005	5 931

Tableau III - POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES/mm^3

Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
1	590	0	130	232	480	680	1 872
2	1 536	868	1 638	1 584	1 020	1 312	212
3	816	0	0	0	0	92	96
4	648	126	276	150	98	784	826
5	2 788	516	140	0	0	0	336
6	455	0	0	552	380	756	1 248
7	3 008	0	0	0	0	64	360
8	702	0	0	0	0	48	304
9	1 920	0	1 008	408	178	112	126
10	510	0	0	0	222	128	112
11	1 288	0	0	0	48	290	448
12	752	0	0	0	134	0	464
13	2 400	0	126	134	0	126	240
14	1 674	0	0	108	252	546	112
$\bar{m}$	1 363	107	237	226	201	353	482
σ	878	260	484	427	281	399	510

Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
A	630	360	875	460	600	720	475
B	460	270	492	510	270	260	328
C	55	75	180	0	130	86	70
D	924	720	750	325	630	570	612
E	468	936	432	768	1012	516	532
$\bar{m}$	507	472	545	412	528	430	403

Tableau IV - LYMPHOCYTES/mm^3

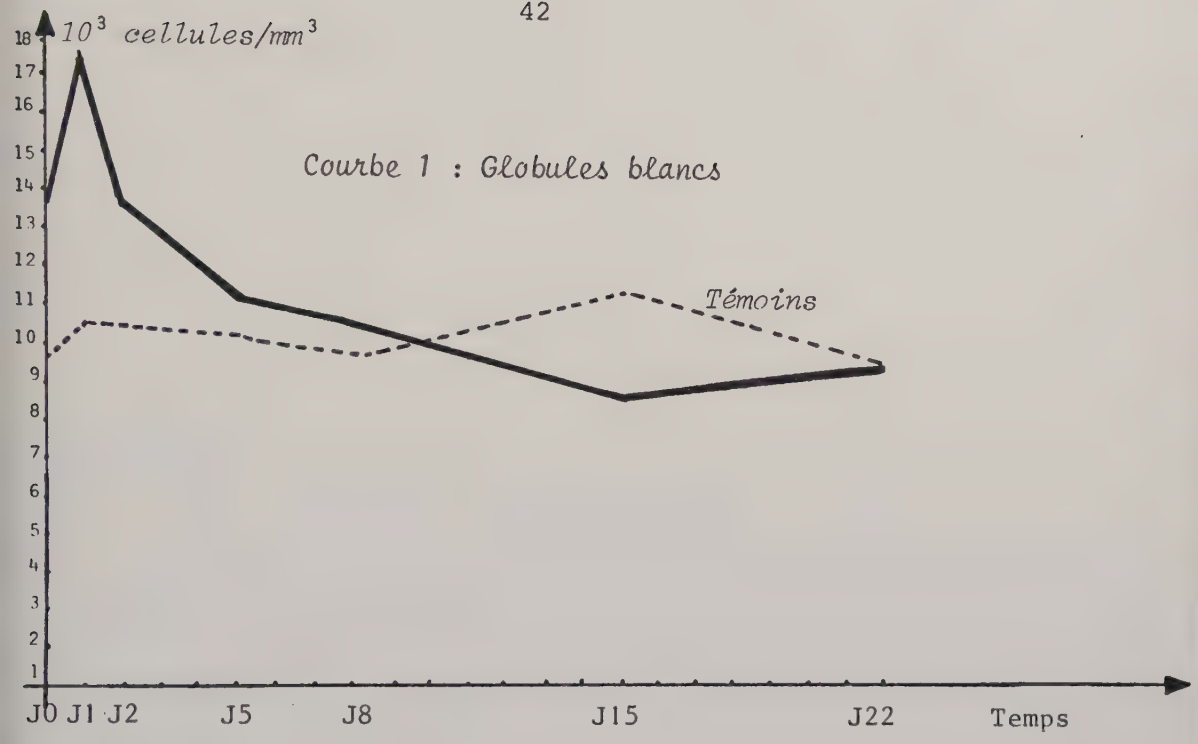
Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
1	2 124	1 128	2 210	696	2 280	1 156	2 652
2	4 352	1 488	1 014	1 144	1 428	902	1 802
3	1 734	616	1 152	658	435	138	1 440
4	3 402	504	2 346	1 350	2 058	1 764	2 832
5	820	1 290	700	896	924	574	1 680
6	1 183	488	464	552	1 216	1 932	1 248
7	846	966	1 694	1 672	4 816	2 240	1 740
8	1 326	640	810	864	946	432	380
9	1 408	936	1 008	408	979	504	378
10	816	560	444	260	666	384	392
11	2 484	896	760	444	432	1 218	1 904
12	4 512	990	1 008	1 210	2 546	1 748	2 552
13	3 600	1 512	756	1 876	528	2 016	864
14	3 906	1 136	840	864	2 100	2 418	3 080
$\bar{m}$	2 322	939	1 086	921	1 525	1 245	1 639
σ	1 372	347	591	479	1 186	770	920

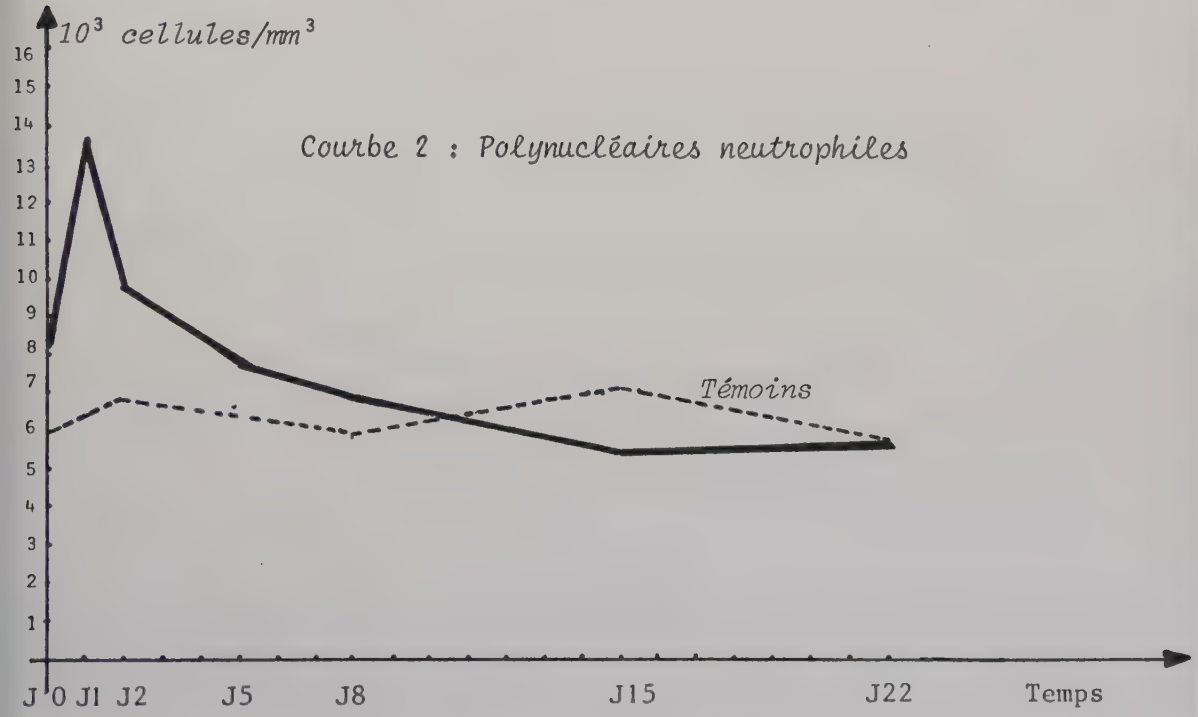
Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
A	2 730	3 120	3 125	2 875	2 800	2 640	1 995
B	1 656	1 530	1 640	2 142	1 440	2 990	1 968
C	825	1 350	1 710	2 040	1 560	2 580	1 540
D	2 508	2 250	1 375	1 040	1 800	1 235	2 244
E	676	1 352	324	1 440	1 104	2 322	1 216
$\bar{m}$	1 679	1 920	1 635	1 907	1 740	2 353	1 792

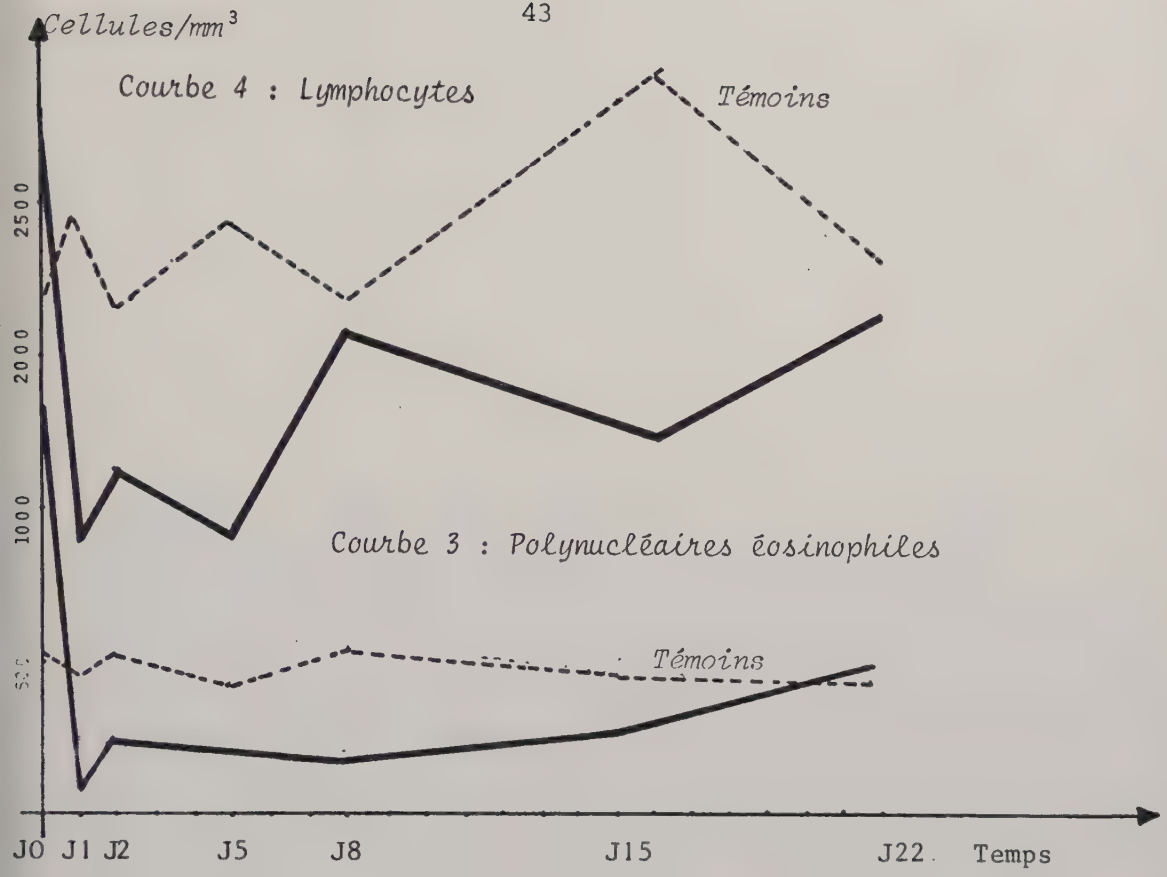
Tableau V - MONOCYTES/mm³

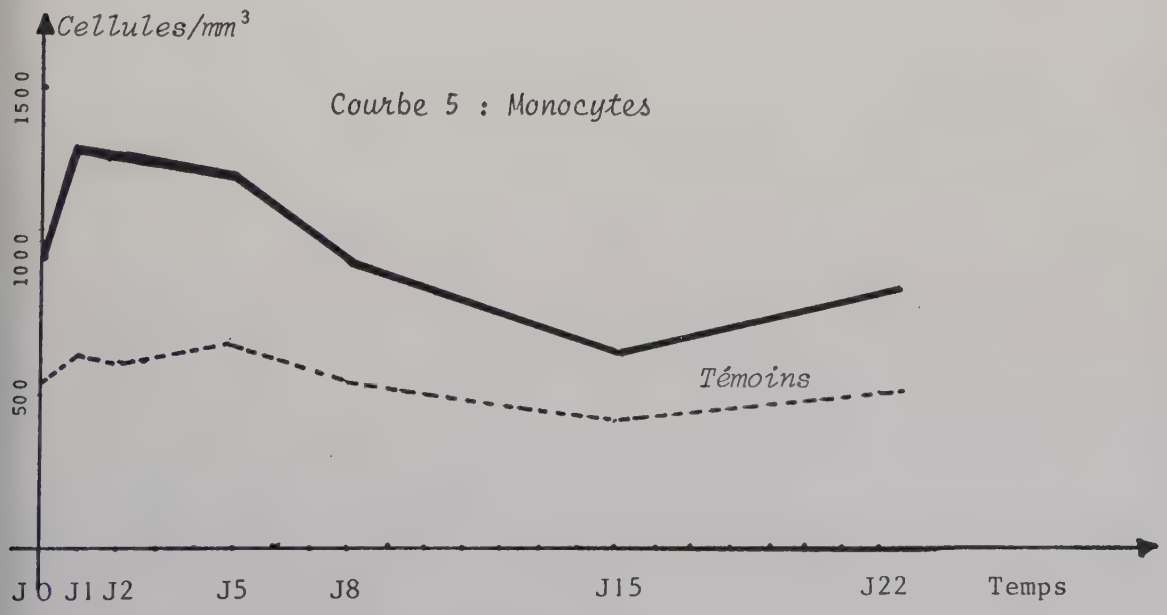
Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
1	354	1 128	650	580	1 080	476	1 872
2	1 152	1 488	546	264	918	574	742
3	612	1 078	288	1 034	435	230	672
4	972	1 134	1 794	3 300	1 372	1 078	590
5	2 624	2 322	2 240	1 120	1 232	1 394	896
6	1 274	976	1 392	2 944	1 520	1 344	1 092
7	470	805	242	684	560	192	480
8	468	3 360	2 754	648	1 290	384	894
9	1 024	744	1 008	816	712	560	378
10	1 122	1 127	222	624	888	320	448
11	920	512	1 824	962	912	406	2 016
12	940	1 386	1 344	1 452	804	1 012	696
13	600	1 260	1 260	1 206	924	756	672
14	2 046	852	2 016	972	420	234	112
$\bar{m}$	1 041	1 298	1 256	1 186	933	640	824
σ	621	731	803	876	339	412	530

Chiens	J0	J1	J2	J5	J8	J15	J22
A	840	600	1 125	1 035	700	480	665
B	640	540	410	612	450	520	492
C	220	225	540	595	195	344	350
D	396	270	250	260	90	380	204
E	520	1560	756	864	1196	384	874
$\bar{m}$	524	639	616	673	526	421	517


10^3 cellules/mm^3
Courbe 1 : Globules blancs
Témoins
J0 J1 J2 J5 J8 J15 J22 Temps


10^3 cellules/mm^3
Courbe 2 : Polynucléaires neutrophiles
Témoins
J0 J1 J2 J5 J8 J15 J22 Temps


Cellules/mm³
Courbe 4 : Lymphocytes
Témoins
2500
2000
1000
Courbe 3 : Polynucléaires éosinophiles
Témoins
J0 J1 J2 J5 J8 J15 J22 Temps


Cellules/mm³
1500
1000
500
Courbe 5 : Monocytes
Témoins
J0 J1 J2 J5 J8 J15 J22 Temps

- *Formule numération moyenne et pourcentage de distribution*

GB = 13 069	PN = 8 342 soit 63,8 %		
	PE = 1 363 soit 10,4 %		
	L = 2 322 soit 17,7 %		
	M = 1 041 soit 7,9 %		*J0*
16 072	PN = 13 731 soit 85,4 %		
	PE = 107 soit 0,6 %		
	L = 939 soit 5,8 %		
	M = 1 298 soit 8 %		*J1*

L'augmentation moyenne des leucocytes observée entre J0 et J1 est de l'ordre de 23 %. Elle est le résultat, d'une part, d'une augmentation moyenne de 65 % pour les polynucléaires neutrophiles et de 25 % pour les monocytes, et, d'autre part, d'une diminution moyenne de 92 % pour les éosinophiles et de 59 % pour les lymphocytes.

10 chiens sur 14, soit plus des 2/3 voient leurs globules blancs augmenter entre J0 et J1, et pour 5 chiens l'accroissement atteint au moins 50 %. Pour les chiens n° 2, 13 et 14, on peut parler de leucocytose.

Chez le chien n° 8, le nombre de globules blancs double entre J0 et J1, augmente encore très légèrement à J2, puis décroît jusqu'à J15 et J22 où les valeurs sont inférieures à celles données par SCHALM et qui nous servent de référence (p. 25). C'est chez cet animal que l'on observe les variations les plus importantes au niveau des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles et des monocytes.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles augmente sur 13 chiens (soit 92 % des cas). Entre J0 et J1, l'accroissement est d'au moins 60 % pour les 2/3 des animaux. Dans 4 cas, le nombre a au moins doublé 24 heures après l'injection. Pour 8 chiens, on peut parler de neutrophilie.

Une diminution importante des éosinophiles est observée dans tous les cas, 24 heures après l'injection. Pour 11 chiens, le nombre d'éosinophiles est nul.

Une augmentation des monocytes est observée sur 9 animaux. La valeur moyenne de cette augmentation est de 90 %.

Une diminution des lymphocytes est notée sur 12 chiens (la moyenne de diminution est de 58 %).

En résumé, nous constatons les proportions suivantes 24 heures après l'injection :

- augmentation des globules blancs dans 71 % des cas (accroissement moyen de l'ordre de 23 %) ;
- augmentation des polynucléaires neutrophiles dans 92 % des cas (accroissement moyen de l'ordre de 65 %) ;
- augmentation des monocytes dans 64 % des cas (accroissement moyen de l'ordre de 25 %) ;
- diminution des polynucléaires éosinophiles dans 100 % des cas (diminution moyenne de l'ordre de 92 %) ;
- diminution des lymphocytes dans 85 % des cas (variation moyenne de l'ordre de 59 %).

- *Cas particuliers*

. *Chien n° 2*

Aucune variation du nombre des leucocytes n'est décelable 24 heures après l'injection, par équilibre des différentes variations hématologiques :

PN : ↑ de 27 %

PE : ↓ de 43 %

L : ↓ de 65 %

M : ↑ de 29 %.

. *Chien n° 4*

Une diminution du nombre de leucocytes est observée. Aucune variation des polynucléaires neutrophiles n'est décelable dans toute la durée de l'expérimentation. On pourrait supposer un faible pic de neutrophiles avant J1.

. *Chien n° 9*

L'accroissement des leucocytes est observé à J2, du fait d'une augmentation des neutrophiles beaucoup plus importante à J2 qu'à J1, et d'un effet sur les monocytes inverse de celui observé sur la moyenne des animaux.

. *Chien n° 14*

Une diminution du nombre des globules blancs est notée sur toute la durée de l'expérimentation. Elle semble être due à :

- une très faible augmentation des neutrophiles (11 % entre J0 et J1) ;
- une diminution des monocytes et surtout des lymphocytes (de l'ordre de 70 %).

A J2, c'est-à-dire 48 heures après l'injection, nous pouvons noter les variations suivantes (par rapport à J0) :

- chute du nombre des globules blancs dans 65 % des cas (diminution moyenne de l'ordre de 5 %) ;
- augmentation des polynucléaires neutrophiles dans 71 % des cas (accroissement moyen de l'ordre de 18 %) ;
- augmentation des monocytes dans 50 % des cas (accroissement moyen de 20 %) ;
- diminution des polynucléaires éosinophiles dans 92 % des cas (chute de 82 % en moyenne) ;
- diminution des lymphocytes dans 85 % des cas (chute de 53 % en moyenne).

Nous constatons une chute très importante des globules blancs et des polynucléaires neutrophiles entre J1 et J2 (respectivement de 30 % et 40 %). Les valeurs à J2 de ces éléments globulaires rejoignent celles observées à J0. Par contre, au niveau des monocytes, des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes, les variations entre J0 et J2 sont encore très voisines de celles entre J0 et J1. Pour ces trois derniers groupes leucocytaires aucune variation importante n'est observée entre J1 et J2.

Cinq et huit jours après l'administration de (Dépo-Médrol ND), la numération leucocytaire retrouve des valeurs proches de J0. Les variations sont peu importantes, sauf pour les polynucléaires éosinophiles dont la moyenne est encore très inférieure à celle observée à J0.

La comparaison entre la formule numération leucocytaire à J0 et à J15 nous permet de constater les modifications suivantes :

- une chute des globules blancs dans 100 % des cas (diminution moyenne de 43 %) ;
- une chute des polynucléaires neutrophiles dans 100 % des cas (diminution moyenne de 37 %) ;
- une diminution des éosinophiles dans 85 % des cas (variation moyenne de 74 %). Par contre, le nombre moyen d'éosinophiles à triplé entre J1 et J15 et l'augmentation amorcée dès J2 se retrouve en J15 sur 13 chiens ;
- une chute des lymphocytes dans 85 % des cas (variation moyenne de 46 %) ;
- une diminution des monocytes dans 64 % des cas (variation moyenne de 37 %).

Entre J15 et J22, tous les éléments leucocytaires augmentent.

D'après DARRASPEN et LESCURRE (7), la durée d'action de 4 mg d'acétate de méthyl prednisolone chez le rat serait d'environ 15 jours.

Notre étude expérimentale nous permet de tirer les conclusions suivantes :

Une injection intra-musculaire de 4 mg d'acétate de méthyl-prednisolone chez le chien, entraîne des changements dans la numération leucocytaire, dont les plus importants se situent 24 heures après l'administration. Ils se traduisent par une augmentation conséquente des neutrophiles et des monocytes, une chute spectaculaire des éosinophiles, et une diminution des lymphocytes. Le tout entraînant un accroissement des globules blancs, jusqu'à atteindre la valeur supérieure limite donnée par SCHALM.

Ces modifications sont par la suite beaucoup plus faibles, mais nous constatons 15 jours après l'administration, un changement de sens dans la formule numération leucocytaire en ce qui concerne les neutrophiles et les monocytes (chute importante), la diminution des éosinophiles et des lymphocytes existant toujours dans de fortes proportions. Le nombre total de leucocytes se situe dans les limites inférieures données par SCHALM.

Le tableau ci-dessous nous permet d'apprécier les variations dans le temps de la formule numération leucocytaire.

	Variation entre J0 et J1	*Variation entre J0 et J2*	*Variation entre J0 et J15*
GB	↑ 23 %	↓ 5 %	↓ 43 %
PN	↑ 65 %	↑ 18 %	↓ 37 %
M	↑ 25 %	↑ 20 %	↓ 37 %
PE	↓ 92 %	↓ 82 %	↓ 74 %
L	↓ 59 %	↓ 53 %	↓ 46 %

Trois semaines après l'injection, les valeurs des différents éléments leucocytaires sont encore basses, mais les neutrophiles et les monocytes réaugmentent.

Signalons à titre de comparaison, les changements hématologiques associés à l'hypercorticisme. Chez toutes les espèces, ces variations sont une neutrophilie, une éosinopénie et une lymphopénie dans les proportions respectives de 25 à 60 %, 76 à 95 %, 33 à 70 % des cas chez le chien (38).

Chez le chat, à la fin du traitement de 4 semaines avec l'acétate méthyl-prednisolone à raison de 20 mg par semaine, SCOTT constate une neutrophilie, une éosinopénie et une lymphopénie respectivement dans 50 %, 50 %, et 25 % des cas (38).

D'après notre expérimentation, chez le chien, nous pouvons parler de neutrophilie, d'éosinopénie et de lymphopénie dans 57 %, 78 % et 64 % des cas, ceci 24 heures après l'administration (Dépo-Médrol ND). De plus, une monocytose s'observe dans 28 % des cas.

CLAUSSEN (4) montre dans son travail, qu'une injection intra-musculaire de prednisolone à la posologie de 75 mg/kg, à des chiens normaux, crée une éosinopénie dans les 5 heures qui suivent l'injection. De plus, après une injection à dose équivalente d'acétate de prednisolone, la réaction éosinopénique dure au moins quatre jours de plus qu'après l'injection de prednisolone.

Notre étude personnelle avec l'acétate de méthyl-prednisolone à la dose de 4 mg/kg, montre une chute spectaculaire des éosinophiles 24 heures après l'injection qui restera encore très importante 15 jours après l'injection. Mais, compte tenu de nos valeurs de référence, nous ne pouvons pas parler d'éosinopénie si nous considérons la valeur moyenne des 14 animaux de l'expérience.

b) *Discussion*

L'explication de ces variations globulaires a été abordée chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Nous allons essayer de faire un résumé de ces connaissances, en rappelant brièvement la cinétique des différents constituants leucocytaires.

1. Modifications des polynucléaires neutrophiles

Il existe dans la moelle osseuse un secteur leucocytaire de multiplication (myéloblastes - promyélocytes - certains myélocytes), un secteur de maturation (myélocytes, métamyélocytes, polynucléaires non segmentés et segmentés) et un secteur de réserve (polynucléaires).

Dans les vaisseaux, les polynucléaires neutrophiles sont répartis en deux compartiments en échange constant : le compartiment circulant (exploré par la numération et la formule leucocytaire) et le compartiment marginé (granulocytes accolés aux parois).

Les granulocytes passent ensuite du compartiment vasculaire au compartiment tissulaire.

On comprend donc qu'une neutrophilie pourra résulter :

- d'une augmentation de la production des globules blancs;
- d'une libération de polynucléaires neutrophiles dans le compartiment circulant à partir des réserves médullaires ou à partir du compartiment marginé ;
- d'une diminution de leur sortie vers les tissus ;
- d'une augmentation de leur durée de vie.

A l'inverse, une neutropénie aura pour origine:

- une diminution de la production ;
- un trouble de la maturation ;
- une destruction périphérique (leucolyse) ;
- une augmentation du volume du compartiment marginé ;
- une fuite des polynucléaires vers les tissus.

Nous savons que le cortisol engendre une leucocytose avec neutrophilie. Son mécanisme d'action serait une libération des réserves médullaires et une diminution du passage des polynucléaires vers les tissus. Il en résulte à la fois une augmentation du volume du compartiment vasculaire (d'où neutrophilie), et du compartiment marginé.

Dc DALE et coll. (1975) (6) effectuent une étude comparative de la neutrophilie provoquée notamment par l'hydrocortisone et la prednisone chez l'homme. Deux groupes de 11 et 15 volontaires reçoivent respectivement des doses croissantes d'hydrocortisone et de prednisone. Une numération des polynucléaires est effectuée avant, et toutes les heures pendant six heures après la prise du médicament. Les neutrophilies les plus nettement observées se situent entre la 4ème et la 6ème heure. Les doses les plus élevées de corticoïdes entraînent une augmentation de l'ordre de 4 000 cellules par mm^3. Les auteurs concluent après comparaison avec la neutrophilie provoquée par l'injection d'étiocholanone et d'endotoxine, à une utilisation possible des corticoïdes pour apprécier les réserves médullaires en polynucléaires neutrophiles.

J.M. MISCHLER et P.M. EMERSON (1977) (22) étudient chez l'homme, le développement d'une neutrophilie par l'administration de doses croissantes de Dexaméthasone par voies orale et intra-veineuse.

La neutrophilie maximale est observée 4 à 6 heures après l'administration intra-veineuse ou orale. Elle est due preque entièrement à une augmentation de neutrophiles matures.

Ces auteurs établissent une relation directe entre la concentration plasmatique de la Dexaméthasone et le pic de neutrophiles qui suit l'administration intra-veineuse.

Notre expérimentation chez le chien, montre une neutrophilie consécutive à l'injection de méthyl prednisolone, 24 heures après l'injection. L'augmentation moyenne étant de 5 383 cellules par mm^3, 48 heures après l'injection cet accroissement n'est plus que de 704 cellules par mm^3. Aucun changement dans la morphologie des leucocytes n'est observé : ces leucocytes seraient des neutrophiles matures.

2. Modifications des polynucléaires éosinophiles

L'éosinopénie provoquée par l'administration des corticoïdes serait due à :

- une diminution de la libération des réserves médullaires, et à
- une fuite des éosinophiles vers les tissus.

OTTO LENGHI - BARNETT (1974) (28) en étudiant les effets de la Dexaméthasone sur les éosinophiles chez le rat, concluent à une accumulation initiale des globules dans la moelle, coïncidant avec une perte périphérique et probablement une lyse cellulaire.

DAVID - DALE (1976) (12) parle d'une redistribution cellulaire hors du compartiment circulant, plutôt que d'une lyse cellulaire.

3. Modifications des lymphocytes

Tous les auteurs notent une lymphocytopénie concommitente de la neutrophilie et de l'éosinopénie suites à la corticothérapie.

MISHLER - EMERSON (1977) (22) signalent chez l'homme une lymphopénie 4 à 6 heures après la prise orale de Dexaméthasone et une lymphocytose 24 heures plus tard.

FAUCI et coll. (1976) (12) notent les mêmes résultats avec différents corticoïdes utilisés chez l'homme. Une monocytose transitoire est observée parallèlement.

Ces mêmes auteurs distinguent en fonction de l'effet lymphocytopénique, des espèces cortico-résistantes comme l'homme, où cet effet est faible, et des espèces cortico-sensibles telles le rat, la souris, le lapin, où la lyse de certaines populations de lymphocytes est réellement observée ainsi que l'atrophie généralisée du corps.

Il semble chez l'homme que la lymphopénie soit due à une modification de la circulation lymphocytaire.

Les lymphocytes T circulants (dérivés du thymus) sont proportionnellement plus diminués que les lymphocytes B (dérivés de la moelle osseuse).

Le concept de redistribution cellulaire après administration de corticoïdes, peut être envisagé et mieux compris si on étudie la cinétique des lymphocytes.

Il existe chez certaines espèces comme l'homme, deux populations de lymphocytes intra-vasculaires qui se distinguent par leur capacité de migration et appelés lymphocytes circulants et lymphocytes non circulants. Les deux tiers des lymphocytes de l'espace intravasculaire appartiennent au pool de lymphocytes circulants de l'organisme. La portion extra-vasculaire du pool de lymphocytes circulants est distribuée dans le canal thoracique, certaines portions de la rate et des ganglions lymphatiques. Beaucoup de ces lymphocytes sont des lymphocytes T à vie longue. Certains seulement sont issus de la moelle.

L'administration de corticoïdes perturberait l'équilibre entre les secteurs intra et extra-vasculaires du pool de lymphocytes circulants.

La portion intra-vasculaire diminuerait (d'où lymphopénie), et il y aurait accumulation de lymphocytes dans les compartiments extra-vasculaires.

4. Modifications des monocytes

JAMES BALOW (1976) (12) pensent que chez l'homme, où l'on note une monocytopénie périphérique à la suite d'une corticothérapie, cette modification résulterait à la fois d'un retard dans la libération des précurseurs au niveau de la moelle osseuse, et de la disparition des monocytes matures de la circulation périphérique.

Il est à noter, que notre expérimentation chez le chien montre une augmentation du nombre des monocytes dans le sang. D'autre part, la transformation en macrophages et la pénétration dans les zones d'inflammation sont des propriétés spécifiques des monocytes. L'action des corticoïdes à ce niveau serait une inhibition des processus de phagocytose, dont le mécanisme est discuté (12, 20).

C O N C L U S I O N

L'efficacité de l'acétate de méthyl-prednisolone dans certaines affections (respiratoires, cutanées, articulaires, hématologiques) des carnivores domestiques, en fait un produit très fréquemment utilisé par le praticien. Sa bonne tolérance par l'organisme, sa durée d'action variant de quinze jours à deux mois selon l'affection et selon l'individu, font que ce médicament peut être administré plusieurs fois consécutives à un même animal, le rythme des infections étant exclusivement dicté par l'évolution clinique.

Il nous paraît donc important, de connaître les conséquences d'une injection à dose thérapeutique au niveau hématologique, afin d'interpréter correctement une formule numération globulaire qui pourrait être demandée dans les jours qui suivent.

A partir de notre étude expérimentale, nous pouvons déduire que les modifications leucocytaires les plus spectaculaires se situent 24 à 48 heures après l'administration, et se traduisent par une augmentation globale des leucocytes, avec accroissement des neutrophiles et des monocytes (respectivement de 65 % et 25 %) et chute importante des éosinophiles (92 %) et des lymphocytes (de l'ordre de 59 %).

Les variations au niveau des neutrophiles et des monocytes sont par la suite beaucoup plus faibles, pour arriver quinze jours après l'injection à une inversion, avec une chute globale des leucocytes, des neutrophiles et des monocytes (respectivement de 43 %, 37 %, 37 %).

Les réactions "éosinopénique" et "lymphopénique" quant à elles, sont persistantes et décelables pendant au moins les quinze jours qui suivent l'injection.

Une numération leucocytaire effectuée trois semaines ou un mois après l'administration de (Dépo-Médrol ND),ne subirait plus théoriquement de modifications,et pourrait être interprétée sans tenir compte de cette thérapeutique antérieure.

Pour ce qui est des effets de la corticothérapie sur les paramètres biochimiques du chien et du chat, notre étude à travers les expérimentations réalisées, nous permet de supposer que les traitements à moyen et court terme entraîneraient peu de variations de la glycémie, des électrolytes et des transaminases sériques. Par contre, l'augmentation de la phosphatase alcaline semblerait être une modification d'importance chez le chien.

Le sujet de notre travail nous a amené à considérer le syndrome d'hypercorticisme. L'une des conséquences pratiques a en retenir sera une ébauche de diagnostic de cette maladie par le praticien, à travers les modifications de la formule numération leucocytaire (neutrophilie, éosinopénie et lymphopénie) et à travers le dosage de la phosphatase alcaline qui augmente de façon conséquente, examens facilement réalisables et peu onéreux.

L'étude des propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes, qui fait l'objet de notre première partie, nous a permis de confronter les risques et les avantages de la corticothérapie. Il y a assurément d'importantes différences dans les répercussions d'un traitement à court terme et d'un traitement prolongé. Certaines règles, certaines précautions élémentaires demeurent de rigueur dans la mise en route et la surveillance d'un traitement, ce qui implique une bonne connaissance des propriétés et des effets secondaires du dérivé employé, ainsi que le respect d'une posologie strictement adaptée. Il ne faut pas oublier que les dangers de la corticothérapie sont à la mesure de son efficacité.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire

rapporteur

Professeur GUELFI

Vu : Le Directeur de l'Ecole

Vétérinaire

P/ LE DIRECTEUR
l'Assesseur

Professeur Ch. LABIE

Vu : Le Président de la thèse

Professeur FEDOU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

TOULOUSE, le 20.11.1980

P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER
et par délégation
le Vice - Président

Professeur L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE.

---

(1) BRICAIRE (H) et LEPRAT (J) - Les complications endocrino-métaboliques des traitements corticoïdes - Rev. Prat. - Paris, 1975, 25, 1133-1144.

(2) CAMPBELL (JR) - WATTS (C) - Assessment of adrenal function in dogs - Br. vet., 1973, 129, 134-144.

(3) CHARNEY (A.N.) - SILVA (P) - BESARAB (A) - FRANKLIN (HE) - Separate effects of aldosterone, DOCA and methyl prednisolone on renal Na-K-ATPase - AMJ Physiol, 1974, 227, 2, 345-350.

(4) CLAUSSEN (C) - OETTEL (M) - ZIEGER (B) - CHAMNITIUS (KH) - Corticosteroïd content of plasma and the eosinophile response after administration of prednisolone and prednisolone acetate to dogs - Archiv. für Experimentelle veterinär medizin, 1972, 6, 1041-1051 - Alst 4226.

(5) COWAN (JS) - POPESCU (I) - WARMA (S) - HETENYI (G,J) Effect of methyl prednisolone on glucose homeostasis in newborn and young dogs - American journal of Physiology, 1973, 225, 4, 788-792.

(6) DALE (DC) - FAUCI (AS) et COLL - Comparison of Agents Producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, Prednisone, Endotoxin and Etiocholanone - The journal of clinical investigation, oct. 1975, 56, 803-813.

(7) DARRASPEN (E) - LESCURE (F) - Utilisation d'un corticosteroïde retard (Acetate de methyl-prednisolone) en thérapeutique vétérinaire, rev. Med. Vet. (Toulouse), 1964, 125, 765.

(8) DELATOUR (R) - LORGUE (G) - Etude comparée des corticoïdes et de leurs esters - Ars veterinaria : autour de la corticothérapie, Levallois-Perret, Galena, 1975, 25-32.

(9) DIEHL (P) - Corticosteroides in Veterinary medecine - Economie et medecine animales, 1976, 17, 2, 87-114.

(10) DORNER (JL) - HOFFMANN (WE) - LONG (GB) - Corticosteroid induction of an isoenzyme of alkaline phosphatase in dog - Am.J. Vet. Res., 1974, 35, 1457-1458.

(11) EGAN (P.S.J.A.) , M.A., M.S.C., M.V.B., M.R.C.V.S. Studies on the effect of short term corticosteroid therapy on Serum electrolytes, S - GPT and S.A.P. in the normal Greyhound - Irish Veterinary Journal, 1977, 37, 161-169.

(12) FAUCI (AS) - DALE (DC) - BALOW (JE) - Glucocorticoid therapy - Mechanisms of action and clinical considerations - Ann. Int. Med., 1976, 84, 304-315.

(13) GOUST (JM) - MOULIAS (R) - Corticoïdes et inflammation - Rev. Prat., (Paris), 1975, 25, 1075-1083.

(14) HANKES (GH) - Therapy of Shock : the corticosteroid question - Veterinary clinics of America, mai 1976, 6, 2, 277.

(15) HOFFMAN (WE) - Diagnostic value of canine serum alkaline phosphatase and alkaline phosphatase ioenzymes. - J. Am. Anim. Hosp. Assoc. - 1977, 13 237-241.

(16) ISSEKUTZ (TB) - Estimation of cyclic AMP turnover in normal and methyl prednisolone treated dogs : effect of catecholamines- AMJ Physiol, 1975, 229, 2, 291-297.

(17) Jeudi de l'Hôtel de l'Europe (XLIV) : l'état actuel de la corticothérapie - Lyon medical, 1971, 226, n° 16.

(18) KRIEGER (DT) - SILVEBERG (AI) - RIZZO (F) - KRIEGER (HP) - Abolition of circadian periodicity of plasma 17OH CS levels in cat - Am. J. Physiol, 1968, 215, 959-967.

(19) LECHAT (P) - LAGIER (G) - Classification des Corticoïdes - Mecanismes pharmacologiques des effets indésirables des corticoïdes. - Rev. Prat. - Paris 1975, 25, 1087-1099, 1103-1106.

(20) LEGENDRE (P) - PORTAL (B) et COLL - Perturbations de la phagocytose par les médicaments - Bordeaux Med., 1977, 10, 7, 433-438.

(21) MAGAT (A) - MOUTHON (G) - Corticosteroïdes et métabolisme glucidique - Ars veterinaria : autour de la corticotherapie, Levallois-Perret, Galena, 1875 181 p., 93-98.

(22) MISHLER (JM) - EMERSON (PM) - Development of Neutrophilia by serially increasing doses of dexamethasone - British Journal of Haematology 1977, 36; 249.

(23) MORAILLON (R) - Applications de la corticotherapie chez les carnivores - Ars veterinaria : autour de la corticotherapie, Levallois-Perret, Galena, 1975, 181 p., 139-149.

(24) MOUTHON (G) - Notes sur le mode d'action des hormones glucocorticoïdes naturelles - Ars veterinaria : autour de la corticothérapie, Levallois-Perret, Galena 1975, 181 p., 33-37.

(25) MULNIX (JA) - Corticosteroid therapy in the dog - Proc. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1977, 44, 173-179.

(26) MULNIX (JA) - Primary adrenocortical insufficiency dog. - Current veterinary therapy VI - Small practice - Philadelphia USA - WB Saunders 1977, 1024-1026.

(27) OSBALDISTON (GW) - Renal effects of long term administration of Triamcinolone acetonide in normal dogs. Canadian journal of comparative medecine - J. 1971, 35, 1, 28-35.

(28) OTTOLENGHI (A) - BARNETT (H.D.) : the effect of drugs on the eosinophilic leukocyte population of rat tissues. I : dexamethasone - The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1974, 189, n° 2, 303-311.

(29) PECH (CH) - COSTAGLIOLA (M) - MARCOVITCH (Y) - SARRASIN (R) - La corticotherapie à hautes doses garde-t-elle une place dans les états de choc ? - Rev. Med. (Toulouse), 1975, XII, 197-218.

(30) REEVES (JD) - HUFFER (WE) - AUGUST (CS) and COLL. The hewatopoïetic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis - the journal of pediatrics, 1979, 94, n° 2, 210-214.

(31) RIJNBERK (A) - der KINDEREN (PJ) - THIJSSEN (JHH) - Investigations on the adreno cortical function of normal dogs - J. Endocrino., 1968, 41, 387-395.

(32) ROGERS (WA) - RUEBNER (BH) - Aretrospective study of probable glucocorticoïd-induced hepatopathy in dogs - J. Am. Vet. med. Assoc. 1977, 170, 603-606.

(33) RUCKEBUSCH (Y) - Physiologie - Pharmacologie - Therapeutique animales, Paris, Maloine, 1977, 424 p.

(34) RUCKEBUSCH (Y) - Physiologie de l'Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrenalien - Ars veterinaria : autour de la corthicotherapie, Levallois-Perret, Galena, 1975, 181 p., 1-14.

(35) SCHALM (OW) - JAIN (NC) - CARROLL (EJ) - Veterinary hematology-Lea and Febiger edit, Philadelphia 1975.

(36) SCHECHTER (RD) - Hyperadrenocorticism in dog - Current veterinary therapy VI - Small practice, Philadelphia, USA, WB Saunders, 1977, 1027-1032.

(37) SCOTT (DW) - Systemic glucocorticoid therapy in dog and cat Philadelphia, USA, WB Saunders, 1977, 1032-1038.

(38) SCOTT (DW) - KIRK (RW) - BENTINCK-SMITH (J) - Some effects of short term methyl-prednisolone therapy in normal cats - The cornell veterinarian, Janv., 1979, 104-105.

(39) SICOT (C) - Les complications digestives des traitements corticoïdes - Rev. Prat., Paris, 1975, 25, 1123-1129.

(40) TOUTAIN (PL) - La selection des substances anti-inflammatoires - Ars veterinaria : autour de la corticothérapie- Levallois-Perret, Galena, 1975, 181 p., 15-24.

EDITIONS BERGERET 71/73,rue Leyteire 33000 BORDEAUX T.(56) 91 12 59